

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965

N° 74

RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HANSEN PAR LA DIPHÉNYL-THIOURÉE (CIBA 1906)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Huguette PERRIN-VALENTIN

Née le 26 Avril 1931 à GRENOBLE (Isère)

Imprimerie EMMANUEL VITTE

177, Avenue Félix-Faure, LYON

1965

**RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE HANSEN
PAR LA DIPHÉNYL-THIOURÉE (CIBA 1906)**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552628_0059

RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HANSEN PAR LA DIPHÉNYL-THIOURÉE (CIBA 1906)

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Huguette PERRIN-VALENTIN

Née le 26 Avril 1931 à GRENOBLE (Isère)



Imprimerie EMMANUEL VITTE

177, Avenue Félix-Faure, LYON

1965

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY
DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

MM.

CIBERT Clinique urologique.
PONTUS (détaché à Beyrouth) Physique biologique.
DECHAUME Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.
P.-RAYAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophyl. cardio-vasc.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSELME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
REVOL Pharmacie galénique.
PIGAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et soc.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.
BADINAND Chimie analytique pharmacut.
DREYON Pharmacie chim. et pharmacologie
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUDERT Parasitologie et pathologie exot.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphilitigraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-physiologie.
CREYSEL Clinique chirurg. orthop. et traum.
DARGENT Clinique carcinologique.
GUICHARD Anatomie pathologique

PROFESSEURS

GIRARD Paul Pathologie générale et expérim.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel Clinique médicale D
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathol. des voies respirat.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN Thérapeutique.
MONNET Bactériologie.
BANSILLON Physiol. et pathol. obstétricales.
CHATONNET Physiologie B.
GUINET Paul Clinique endocrinologique.
TRILLAT Clinique de chirurgie orthopéd.
FREIDEL Charles Clinique stomatologique.
MARION J. Clin. de chirur. et d'orthop. infantiles
DORCHE Matière médicale et législation phar.
DUMONT Louis Histologie et embryologie.
PERROT Chimie.
CIER J.F. Physiologie A.
PERRIN J. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre Clinique de chirurgie cardiaque.
SARROUY Clinique médicale infantile.
X.... Clinique des maladies infectieuses.
X.... Biologie médic. et pharmacodyn.
X.... Clinique gynécologique.
X.... Hydrologie Thérapeutique, climatologie et écologie sociale.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Phys. nucléaire appliq. à la méd.	LEQUIRE Neuro-chirurgie.
BERTOYE Bactériologie.	REVOL Louis Médecine générale.
MANSUY Neuro-chirurgie.	GOINARD Thérapeutique chirurgicale
COLLET Chimie générale et pharmaceut.	CIER André Pharmacie chimiq. et pharmaco.
LACROIX Hygiène et climatologie.	PONT Maurice Médecine générale
LIARAS Clinique chirurg., propédeutique.	TRAEGER Médecine générale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.	DE SOLLIERS Chimie analytique.
FEROLDI Anatomie pathologique.	DESPIERRES C. Médecine générale.
MORET Robert Physique biologique.	GARIN Jean-Paul Parasitologie.
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.	TOLOT François Médecine du travail.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

GREYSEL Roger Chimie biologique.	MICHEL Anesthésiologie.
THIVOLET Jean Hygiène.	FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.
PINET Electro-radiologie.	MICHOULIER Chirurgie générale.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.	COLOMB Daniel Dermatologie.
DESCÔTES J. Chirurgie générale.	LAMBERT Médecine générale.
JOUVET Pathologie expérimentale.	FRIS Médecine générale.
PEYRIN Physique biologique.	GILLY Pédiatrie.
TOMMASI Anatomie pathologique.	ROBERT Médecine générale.
BUFFARD Electro-radiologie.	BOUCHET Alain Anatomie.
LEJEUNE Médecine génér. et thérapeutique	BETHENOD Pédiatrie
DE MOURGUES F. Stomatologie.	GERMAIN Immunologie, sérologie, hématol.
NAUSSAC Maladies infectieuses.	KALB J.-Claude Pneumo-physiologie.
REBOUILLAT Chirurgie générale.	LARBRE François Pédiatrie
ROMAGNY Pédiatrie.	SOUSTELLE Chirurgie générale
DELAHAYE J.P. Médecine générale.	VIALA Médecine générale.
DELEUZE R. Anesthésiologie.	VINCENT Bactériol., parasitologie, virologie.
GIRAUD M. Electro-rad. diagn. et thérapeut.	COLIN Marcel Médecine légale.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

FAVRE-GILLY J. Hématologie.	FAUCON Biologie méd. et pharmacodynam.
GIROD Histologie et embryologie.	FLANDROIS Physiologie.
GRAS Jean Chimie biologique.	VALLIER-RAYNARD Bactériologie.
MALLEIN René Chimie analytique.	ROLLET Pharmacie galénique.
RIFFAT Georges Hygiène.	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BONAMOUR G. Ophtalmologie.	GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.	GARDE A. Médecine générale.
DEVIC Michel Médecine générale.	HUGONNIER R. Ophtalmologie.
DUMONT Martial Obstétrique.	MARET Gilbert Chirurgie générale.
DURAND Louis Urologie.	MORNEX René Médecine générale.
FRANCHILLON J. Chirurgie générale.	NORMAND Jean Médecine générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.	PERRIN André Médecine générale.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.	DUMAS P. Stomatologie.
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.	GARMIER Obstétrique.
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.	NOEL Gilbert Médecine générale.
FAYSSSE Robert Orthopédie.	SCHNEPP Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : P^r COUDERT ; Assesseurs : MM. BERTOYE COLOMB, GARIN,

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MES DEUX SŒURS

A TOUS LES MIENS, PARENTS ET AMIS

A MADemoisELLE ROUSSET

A MADemoisELLE BIED-CHARRETON

Elles nous ont donné d'entreprendre
notre Médecine et leur soutien nous a
été précieux au cours de ces années
d'études.

Qu'elles soient assurées de notre res-
pectueuse et filiale affection.

AUX R.P. DUPRÉ-LA-TOUR ET MADET

Chanceliers de la Faculté de Médecine de Beyrouth

Pour la bienveillance avec laquelle ils nous ont accueilli lors de nos premières années d'étude dans une Faculté dont le souvenir nous reste cher, et pour la haute valeur de l'enseignement dont nous avons bénéficié.

Nous tenons à leur exprimer notre très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUSSET

Ancien chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Lyon

Son accueil à la Clinique du Saint-Rédempteur et sa grande connaissance de la maladie de Hansen nous ont été très précieux au cours de nos travaux.

Qu'il soit assuré de toute notre respectueuse reconnaissance.

A MADEMOISELLE MICHEL-BRUN

*Docteur en Pharmacie - Assistante à la chaire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Lyon*

Pour son aide efficace et dévouée
dans nos recherches de Laboratoires,
nous redisons tous nos remerciements.

A MADEMOISELLE M.-Th. PROST

Directrice de la Léproserie Saint-Michel

Pour la bienveillance cordiale de son
accueil à Nden et d'une collaboration
à laquelle elle a apporté toute son expérience et sa compétence.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A TOUS MES AMIS DU CAMEROUN

AUX LABORATOIRES CIBA

Qu'ils veuillent bien trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance pour
l'aide qu'ils nous ont apportée.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COUDERT

*Professeur de Parasitologie et de Pathologie exotique
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

Il a bien voulu inspirer le sujet de notre thèse et guider nos travaux avec sollicitude.

Pour la haute valeur de ses conseils et de son enseignement, pour la grande bienveillance dont il nous a toujours fait preuve, nous lui exprimons notre très respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLOMB

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

INTRODUCTION

S'attaquant à une maladie connue depuis la plus haute antiquité, la thérapeutique de la Lèpre comporte maintenant de nombreuses substances capables de stabiliser cette affection.

Notre but n'est pas de reprendre ici l'historique de ces différentes médications, qui toutes, marquèrent un progrès et conservent leur place et leur valeur dans le traitement de la maladie de Hansen : huile de Chaulmoogra, Sulfones et ses nombreux dérivés, Thiosemicarbazones, I.N.H., Sulti-rène...

Leur diversité prouve d'une part que le traitement parfait assurant une guérison définitive de la Lèpre, n'a pas encore été trouvé. Mais d'autre part, cette multiplicité même est un grand avantage : elle permet, dans cette maladie essentiellement chronique, de relayer par un autre, un médicament devenu temporairement inefficace ; de plus, au cours des poussées évolutives et des états réactionnels, il est indispensable de varier et d'associer les différents médicaments selon la sensibilité très diverse et parfois extrême des malades.

C'est dans cet esprit que nous avons étudié l'une des plus récentes médications antilèpreuse : la Diphényl-thiourée ou CIBA 1906, dans ses deux formes ingérable et injectable.

Après avoir dirigé nos travaux à la Clinique du Saint-Rédempteur, M. le Pr J. COUDERT a bien voulu encourager et faciliter notre projet d'un voyage d'études au Cameroun. Il nous a permis ainsi d'étayer nos résultats et nos conclusions par l'observation d'un plus grand nombre de malades.

Nous présenterons d'abord les conditions dans lesquelles a été menée notre étude : géographie, écologie, réalisations propres à chacune.

Nous décrirons ensuite les examens de laboratoires. Relatifs à l'absorption et à l'élimination du CIBA 1906, ils se proposent de contribuer à la compréhension du métabolisme de ce produit.

Une troisième partie concernera nos observations cliniques et singulièrement l'efficacité thérapeutique du CIBA 1906 chez chaque sujet.

Nous verrons enfin, après un chapitre de discussion, quelles conclusions l'on est en droit de tirer des différents résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

PRÉSENTATION DES MILIEUX D'ÉTUDES

Notre étude fut menée à la Clinique du Saint-Rédempteur de Lyon, d'une part et à la Léproserie Saint-Michel de Nden (Cameroun), d'autre part. Ce double choix nous fut dicté par le fait que si les meilleures possibilités de recherches scientifiques se trouvent à Lyon, par contre rares sont en France, les malades atteints de Lèpre ; c'est pourquoi nous avons désiré aller à eux.

Conjointement avec nos recherches au Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon, la première partie de notre travail a été poursuivie à la Clinique du Saint-Rédempteur (74, rue d'Ypres).

Cette dernière institution reçoit et, parfois pendant de longues années, une trentaine de lépreux de races très diverses; ils ont le plus souvent en commun d'avoir vécu longtemps en pays d'endémie lépreuse : Afrique Noire et Extrême-Orient principalement. Il peut s'agir de Vietnamiens, Africains, Malgaches... venus travailler en France ; les Européens sont, pour la plupart des missionnaires ou des militaires revenant après dix, quinze ans d'absence. Il est cependant à noter que deux de nos malades n'ont jamais quitté l'Espagne, l'Italie ou la France (Observations N° 7 et 12).

La majorité des malades sont des adultes jeunes, venus rapidement à la Clinique après les premiers signes de Lèpre. Cependant quelques-uns sont rentrés dès l'âge de 5 ans, d'autres au contraire, après une très longue évolution.

Chaque malade dispose d'une chambre particulière, ce qui assure à chacun un repos et une liberté très nécessaire

pour une hospitalisation dont la durée peut se chiffrer par années. De plus, le nombre des ménages s'accroissant, de petits pavillons ont été bâtis dans le jardin pour les abriter ; dans ces conditions, chacun peut avoir sa vie familiale personnelle et les enfants souffrent le moins possible de la maladie de leurs parents.

Des travaux manuels sont offerts à tous, à titre de distraction ou d'exercices d'assouplissement musculaire : corbeilles de raphia, paniers de rotin, travail du plastique...

Une véritable rééducation est parfois nécessaire après une importante névrite cubitale ; elle se fait alors par mouvements appropriés et systématiquement répétés des mains et des doigts ; un grand bain chaud préalable de tout le bras facilite ces exercices.

Des cours par correspondance sont aussi organisés pour ces hommes, jeunes en majorité et pour lesquels, il faut prévoir un reclassement dans un métier relativement sédentaire et exempt de grosses fatigues physiques.

Enfin et fort heureusement, la plupart des lépreux peuvent rentrer chez eux lorsqu'il n'existe plus aucun risque de contagion ou de poussée évolutive. Nous les revoyons de temps à autre revenir à la Clinique du Saint-Rédempteur pour une surveillance médicale indispensable, le traitement étant naturellement continué à domicile.

Une observation clinique détaillée est prise sur chaque malade à son arrivée : évolution et traitement antérieur s'il y a lieu, bilan dermatologique, neurologique, bactériologique et général. Par la suite, une visite médicale bimensuelle au minimum et la présence continuelle des Sœurs Franciscaines, Missionnaires de Marie, permettent de dépister rapidement tous malaises ou signes évolutifs et de leur opposer un traitement immédiat.

Grâce à la collaboration du Laboratoire de Parasitologie, de fréquents examens sont pratiqués dans le même but :

- Contrôle bactériologique du mucus nasal, effectué tous les quinze jours chez les lépromateux jusqu'à la négativation ;

- La biopsie, exécutée selon un système d'emporte-pièce, ne laisse pratiquement pas de cicatrice ; elle permet un diagnostic plus fondé et plus précis de la forme anatomo-pathologique des lésions cutanées ;
- Recherches du Bacille de Hansen au niveau des plaies ;
- Formule et numération sanguine, taux d'Hémoglobine, V.S. ;
- Recherches de parasites.

C'est ainsi que nous avons pu effectuer sur les urines et les selles de ces malades la plus grande partie des dosages concernant le métabolisme du CIBA 1906.

Nos recherches se sont pourquies par la suite à la Léproserie de Nden. Le nombre élevé de malades nous a permis de recueillir des observations cliniques intéressantes, dont la fréquence même permet de tirer des conclusions plus valables.

Nden est situé au sud de la République du Cameroun, à trois degrés Nord de l'Equateur. Cette Léproserie ne reçoit donc pratiquement que des malades de race noire, appartenant aux différents types de cette région : Bassa, Ewondo Boulou principalement. Tout ce monde vit sous l'autorité du chef de village, lui même ancien lépreux bien stabilisé.

Centre d'un village de lépreux où se continue la vie normale du village africain, cet établissement comporte :

- Un bâtiment comprenant le dispensaire et le Laboratoire ;
- Deux pavillons d'hospitalisation ;
- Un service de physiothérapie et rééducation auquel est annexée une fabrique de souliers spéciaux.

La plupart des infirmiers, laborantins et cordonniers sont des Hanséniens dont l'état satisfaisant permet le travail.

Le dispensaire assure les consultations et dépistages pour la région ; de plus, les malades du village viennent chaque jour prendre leurs médicaments et faire traiter toutes leurs plaies.

Une petite salle d'opération permet les interventions les plus courantes : curetages osseux, amputation d'un doigt, affection chirurgicale intercurrente.

Au laboratoire sont pratiqués les examens nécessaires à chaque malade : recherche du bacille de Hansen au niveau du mucus nasal, des ganglions ou du sang obtenu par scarification d'une lésion cutanée ; réaction de Mitsuda ; analyse d'urines ; formule-numération sanguine et taux d'Hémoglobine ; parasites divers ; réactions sérologiques de la syphilis.

Les deux pavillons d'hospitalisation totalisent 70 à 80 lits ; ils sont essentiellement destinés aux malades en état de poussée aiguë et à ceux dont les maux perforants plantaires exigent un repos absolu avant tout essai de souliers spéciaux.

Le service de rééducation et l'atelier de chaussures, créés il y a quelques années, nous a paru une réalisation si efficace qu'elle mérite une étude plus développée.

Pour chaque malade arrivant à Nden, un bilan précis est fait concernant sa sensibilité au niveau des membres supérieurs et inférieurs et la valeur fonctionnelle de ses différents muscles ; celle-ci est désignée comme suit :

- 0 - aucun mouvement,
- 1 - mouvement de faible amplitude,
- 2 - mouvement d'amplitude complète,
- 3 - mouvement d'amplitude complète avec faible résistance à la poussée contraire,
- 4 - mouvement d'amplitude complète avec bonne résistance à la poussée contraire.

En l'absence de névrite aiguë (celle-ci étant traitée par immobilisation plâtrée et corticoïdes par voie générale) et de plaie, la rééducation est entreprise.

Elle s'adresse surtout aux troubles moteurs des mains, d'origine nerveuse, c'est-à-dire aux griffes des doigts et paralysies des muscles interosseux.

Chaque jour, après enveloppement chaud de tout le bras par de la cire à 45°, les mêmes mouvements de mobilisation et d'assouplissement sont répétés : opposition successive du

pouce et des autres doigts, réduction des griffes par allongement, petite pyramide à degrés que les doigts franchissent l'un après l'autre, jeu de billes ou autres menus objets à placer de façon précise...

A tous les malades dont les troubles trophiques et de la sensibilité au niveau des pieds favorisent la formation constante de maux perforants plantaires, s'adressent les souliers spéciaux fabriqués à Nden.

Deux conditions sont cependant indispensables :

- Que toutes les plaies soient cicatrisées, résultat que nous avons toujours pu obtenir après un repos plus ou moins prolongé, trois à quatre semaines en moyenne, pourvu que ce repos soit strictement absolu ;
- Que la plante du pied ait gardé son orientation physiologique dans un plan horizontal en position de marche — ce qui implique une articulation tibio-tarsienne respectée.

Pour les malades n'ayant qu'une hypoesthésie des pieds, on peut utiliser des semelles souples : cuir et caoutchouc, auxquelles sont fixées des lanières.

Pour ceux dont l'anesthésie est complète, la semelle sera rigide, en bois et travaillée pour s'adapter parfaitement à la plante du pied (l'empreinte de celle-ci ayant été recueillie sur un plâtre).

Afin de permettre le mouvement de bascule « talon-pointe » au cours de la marche, la face inférieure de la semelle est arrondie autour d'un axe déterminé par ses dimensions antéro-postérieures et transversales. Une plaque de caoutchouc spécial de 15 mm d'épaisseur (conglomérat aéré, mousse) et destinée à recevoir le pied est collée sur la semelle de bois. Puis, afin d'éviter les zones dangereuses de frottement, le pied du malade étant en place, des lanières de cuir souple sont fixées sur le bois. Enfin des bandes de caoutchouc clouées sur la semelle limitent l'usure et le bruit.

Chez les malades portant régulièrement leurs souliers (et nous avons à lutter contre l'habitude de marcher pieds nus),

les rechutes de maux perforants plantaires sont rares ; jamais nous n'avons observé d'évolution grave de ceux-ci obligeant à une amputation du pied, tout au plus à celle d'un orteil. (Voir observation N^o 13.)

On peut donc conclure à l'action très efficace de ces chaussures, bien que celles-ci soient fabriquées avec des moyens techniques encore assez rudimentaires.

De plus, sur l'ensemble des malades hospitalisés ou traités au dispensaire, une surveillance très régulière est exercée au point de vue ophtalmologique. L'insensibilité de la cornée est fréquente chez les lépreux ; c'est donc sans signes douloureux que l'attaque la fumée des feux se consumant dans la case ou la poussière de la saison sèche. Ceci donne lieu à des conjonctivites et des kératites graves si elles ne sont pas dépistées et soignées à temps.

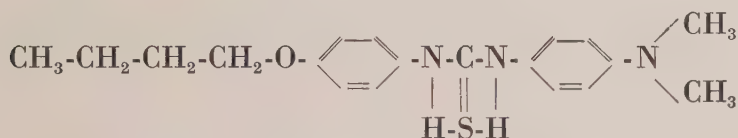
Au terme de cette présentation, il est évident que notre étude fut menée dans deux milieux très différents, au point de vue races, hygiène et conditions de vie. Mais cette diversité même nous a paru confirmer la valeur des résultats obtenus.

En dépit des différences inhérentes à toute expérience biologique, nos observations nous ont conduit à des conclusions identiques, que ce soit à la Clinique du Saint-Rédempteur ou à la Léproserie Saint-Michel de Nden.

CHAPITRE II

ABSORPTION ET ÉLIMINATION DU CIBA 1906 LES DONNÉES DU LABORATOIRE

Le CIBA 1906 est un composé des Diphényl-thiourée ; chimiquement, cette D.P.T. est la p-N, N-diméthylamino-phényl-L p-n-butoxyphényl-3 thio-2 urée, dont la formule correspond à la structure suivante :



Cette substance se présente sous la forme d'une poudre blanche presque insipide, fondant à 91°, 94° centigrade, peu soluble dans l'eau, beaucoup plus dans l'acétone.

Nous emploierons dans ce texte les deux termes : CIBA 1906 et D.P.T., ces deux appellations désignant le même produit ; le premier sera surtout employé en clinique et le second dans les travaux de laboratoire.

Nous ne reviendrons pas sur ses propriétés pharmacodynamiques qui ont été parfaitement étudiées dans la thèse du Dr LE MEILLOUR (Lyon, 1960).

Les premiers en date, des dosages colorimétriques du CIBA 1906 en solution alcoolique par le tétrachlorure de carbone ont été effectués dans les Laboratoires Ciba de Bâle. Les résultats montraient qu'une quantité notable des métabolites était éliminée dans les selles, mais par contre une très faible par les urines.

Cette méthode ne dosant peut être que certains métabolites, les recherches ont alors été menées par des éléments radioactifs marqués : Carbone 14 ou Soufre 35.

Par contre, la méthode colorimétrique mise au point par le Dr G.-A. ELLARD, utilisant le perchlorure de fer en solution acétique, permet d'étudier l'élimination urinaire du CIBA 1906 ; c'est donc elle que nous avons choisie pour poursuivre nos recherches.

A. LES TECHNIQUES DE DOSAGE

Elles ont consisté à établir :

1^o Les réactions colorimétriques permettant le dosage de la D.P.T. et de ses métabolites.

2^o Les courbes standard de référence.

3^o Les courbes témoins de l'inhibition de l'urine, cette inhibition variant nettement suivant la concentration urinaire auquel le dosage est fait.

I. — DOSAGE DANS LES URINES.

1. *Les réactions colorimétriques.*

Elles furent tirées des travaux originaux de SMITH en 1957. Il faut trouver une méthode qui permette d'estimer quantitativement à la fois la D.P.T. inaltérée et ses métabolites. Ces métabolites étant encore inconnus, les études colorimétriques ont été suivies par des études isotopiques qui ont confirmé la validité et l'exactitude des méthodes colorimétriques utilisées.

Le réactif le plus satisfaisant est le Chlorure ferrique ; la réaction peut être effectuée en milieux aqueux, ce qui permet d'éviter l'extraction préalable de la D.P.T. dans les urines.

Au cours des études concernant un bilan de la D.P.T., il est essentiel d'éviter un dosage coïncidant avec un traitement salycilé, mais non les Sulfones ni les Thiosemicarbazones. En prenant ces précautions, nous n'avons jamais rencontré de faux résultats positifs.

2. Réactifs et solutions standard.

Ils comprennent :

- Solution aqueuse d'acide acétique à 0,5 % ;
- Solution aqueuse de chlorure ferrique Cl_3Fe à 20 % ;
- Solution standard de D.P.T. à 1 mg par millilitre (obtenu par dissolution extemporanée de 100 mg de D.P.T. dans 100 ml d'éthanol) ;
- Solution standard diluée de D.P.T. à 100 γ par millilitre (solution standard 10 % dans la solution aqueuse d'acide acétique).

On opérait dans des tubes jaugés à 10 ml et sur une longueur d'onde de 5000 Angströms au colorimètre. La précision de la méthode a été évaluée par le Dr ELLARD, il estime que cette méthode est exacte à :

- 5 % pour des concentrations supérieures à 50 γ par millilitre ;
- 10 % pour des concentrations de 20 à 50 γ par millilitre.

On ne peut donc évaluer de façon satisfaisante des concentrations inférieures à 20 γ par millilitre d'urine.

3. Les courbes standard de référence.

Dans les tubes jaugés, on ajoutait respectivement 1, 2, 3... et jusqu'à 40 γ de D.P.T. et l'on complétait par la solution d'acide acétique ; après addition de 0,1 ml de Cl_3Fe , la réaction de coloration verte, était lue au bout de 60 secondes. Des points plus rapprochés furent tracés entre 1 et 10 γ , car c'est à ces concentrations que les dosages dans les urines sont les plus fidèles.

Ce tableau nous a permis de dresser la courbe standard ci-jointe, linéaire surtout entre 1 et 10 γ .

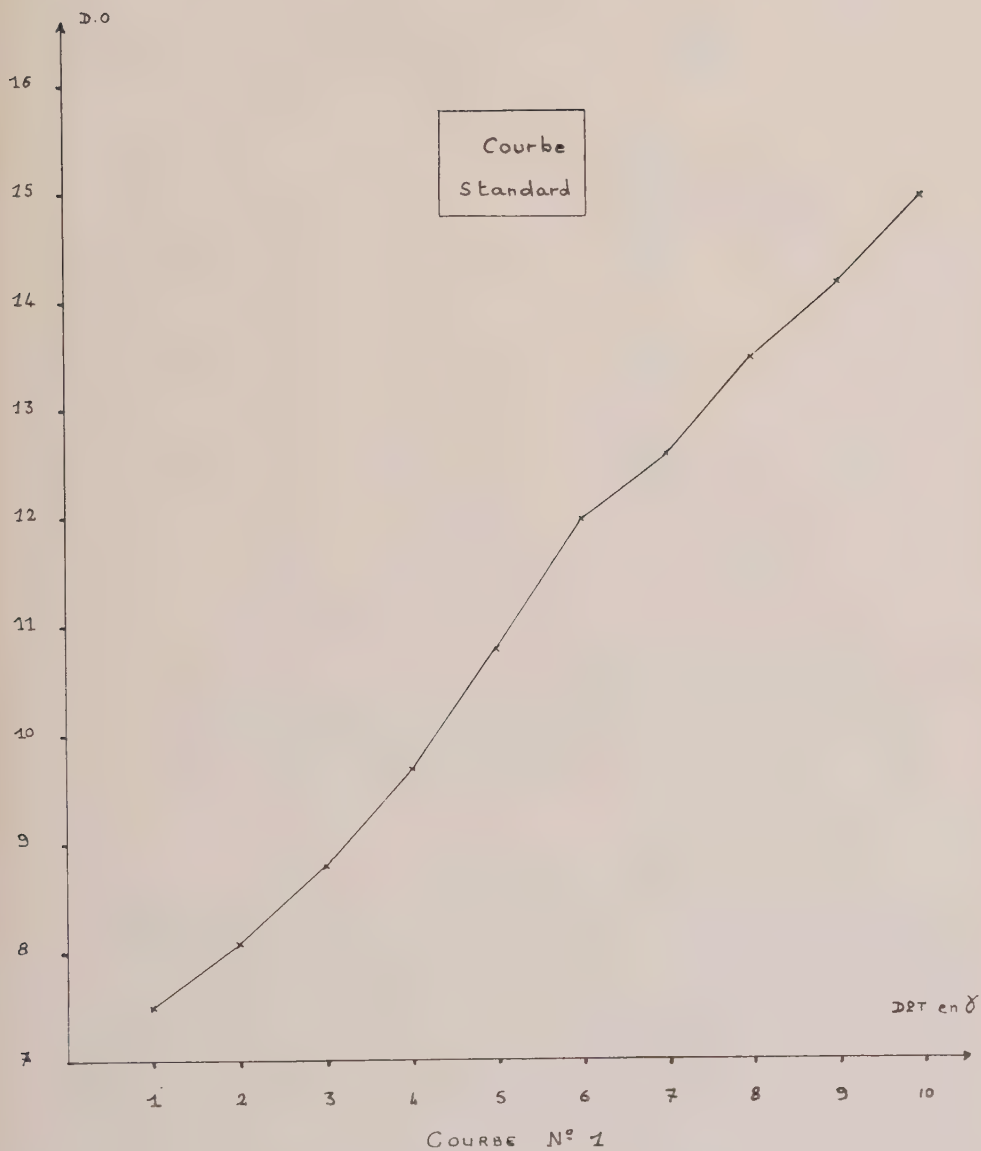
(Voir courbe N° 1.)

D.P.T. en γ	Densité optique lue au colorimètre
1	7,5
2	8,1
3	8,8
4	9,7
5	10,8
6	12
7	12,6
8	13,5
9	14,2
10	15
15	21
20	23,3
25	26
30	28,8
40	35

4. Les courbes témoins.

Elles furent dressées pour trois séries de dix tubes contenant respectivement dans chaque série : 1/20, 1/50 et 1/100 de ml d'urines ; ces urines étaient ramenées à une densité de 1010 ; elles provenaient de sujets sains ne recevant donc aucun traitement par le CIBA 1906.

On ajoutait 1, 2,... 10 γ de D.P.T. dans les tubes de chaque série, puis l'on jaugeait avec la solution d'acide acétique. La densité optique était toujours lue après 60 secondes de réaction avec le Cl_3Fe .



D.P.T. en γ	D.O. de la série 1 urines = 1/20 ml	D.O. de la série 2 urines = 1/50 ml	D.O. de la série 3 urines = 1/100 ml
1	15,9	10	9,4
2	16,2	10	9,9
3	16,6	11,8	9,8
4	16	12,3	10
5	16,9	12	11,3
6	16,3	12,5	11,4
7	17,6	13,8	12,4
8	17,3	15,2	14
9	18,5	15,2	14,8
10	18,9	16	15,7
15	22		
20	25		
25	28,3		
30	31,4		
40	38,7		

(Voir courbe N° 2.)

5. Les courbes d'inhibition.

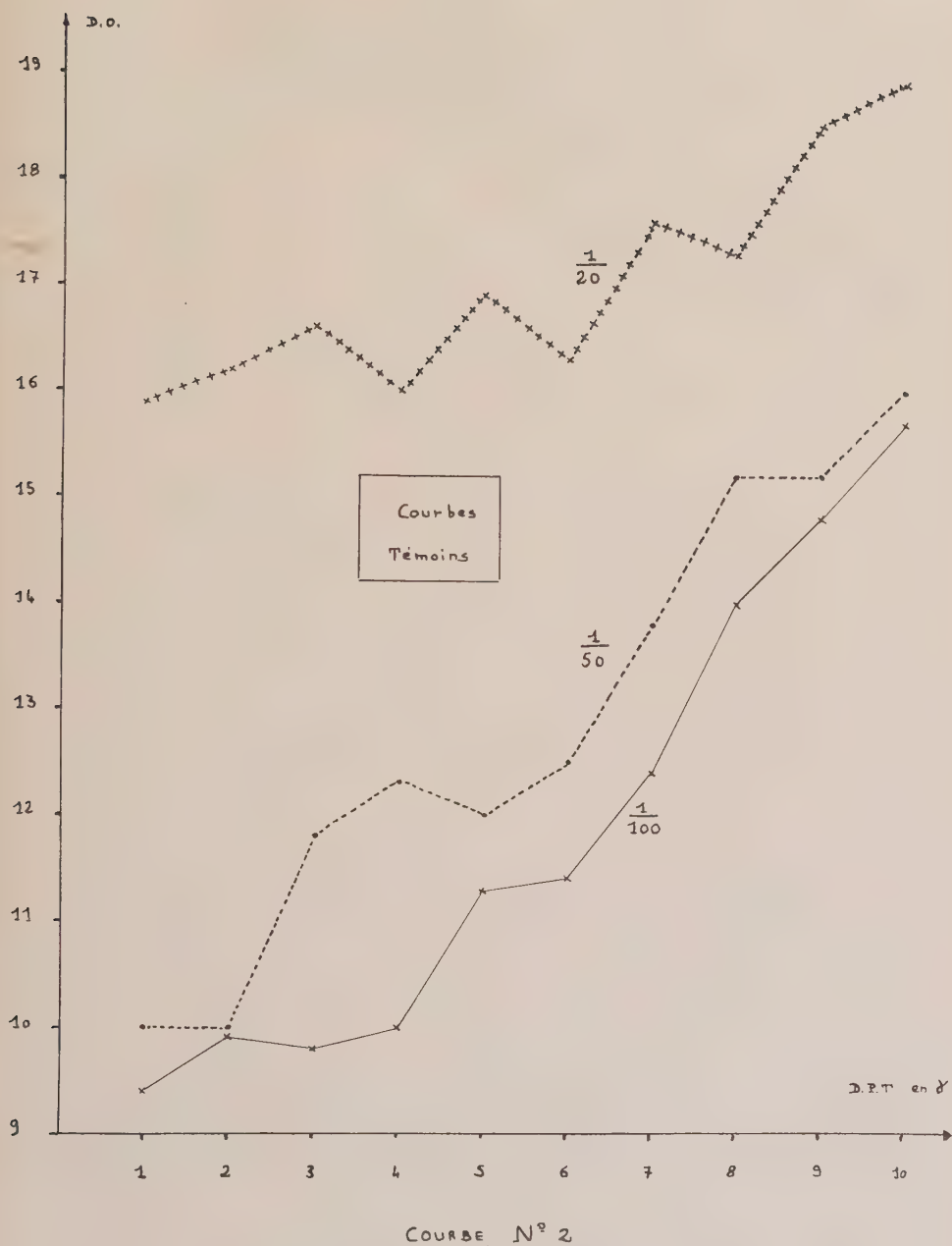
Il est montré que l'étendue de l'inhibition de la réaction D.P.T. + Chlorure ferrique est en rapport étroit avec :

- la concentration en D.P.T. ;
- la dilution et
- le poids spécifique de l'urine.

On a donc établi des courbes de correspondance donnant l'étendue de l'inhibition en fonction de ces paramètres.

A cette fin, on a calculé pour chaque dilution d'urines et pour chaque dose de D.P.T., le rapport entre la densité optique lue sur les courbes standard sans urine et celle lue sur la courbe témoin correspondante à la dilution étudiée.

Ces rapports ou facteurs de correction portés en abscisse et les densités optiques aux différentes dilutions portées en ordonnée, nous avons ainsi construit les diagrammes d'inhibition, d'aspect hyperbolique.



D.P.T. en γ	Facteurs de correction		
	Série 1	Série 2	Série 3
1	2,12	1,33	1,24
2	2	1,23	1,22
3	2	1,35	1,11
4	1,65	1,26	1,03
5	1,56	1,14	1,04
6	1,35	1,04	0,95
7	1,39	1,09	0,98
8	1,28	1,12	1,03
9	1,3	1,07	1,01
10	1,26	1,06	1,04
15	1,17		
20	1,12		
25	1,08		
30	1,06		
40	1,03		

(Voir courbe N^o 3.)

6. La méthode de calcul.

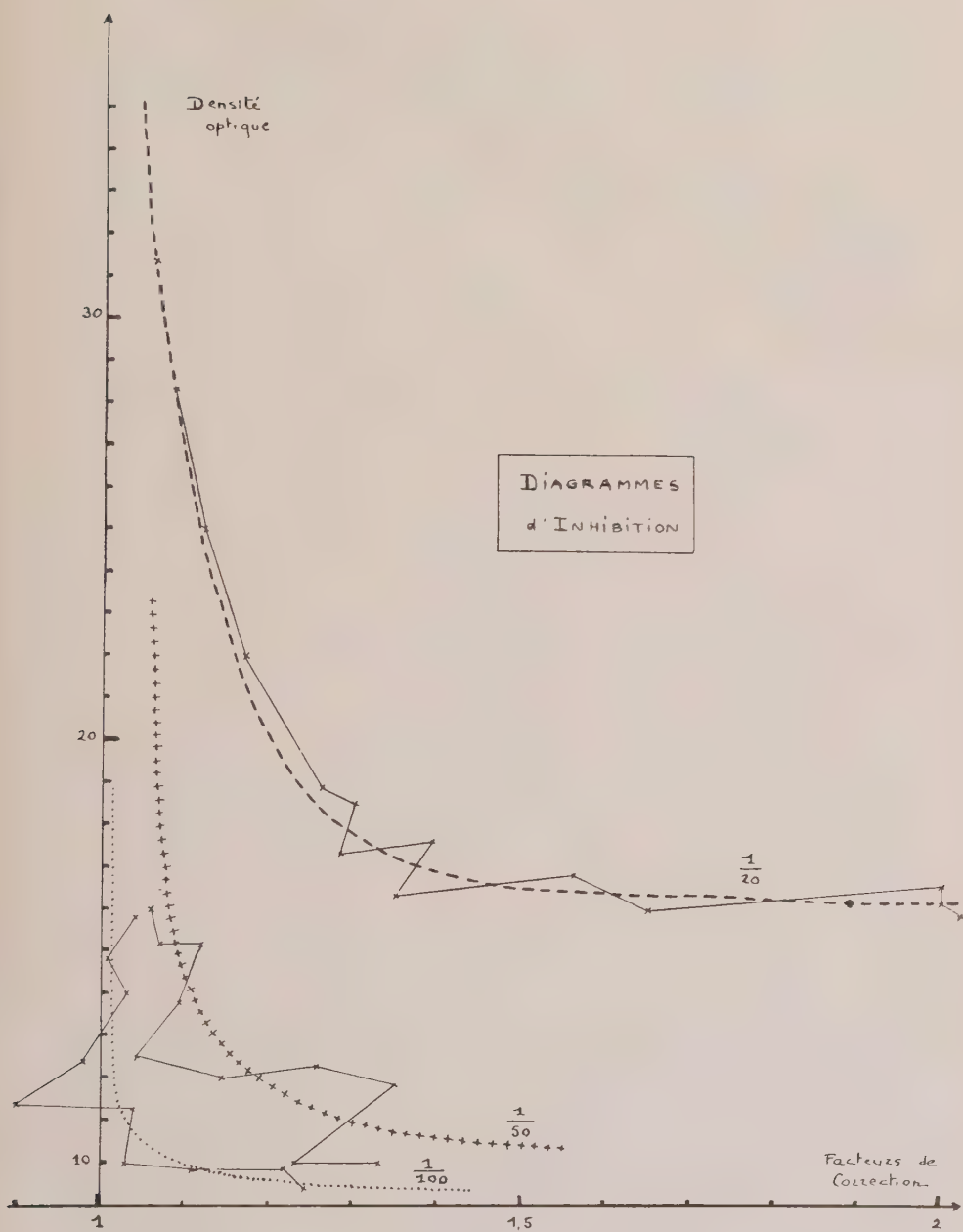
Les échantillons d'urine furent analysés de la façon suivante :

1^o La densité était ramenée à 1010 par addition d'eau distillée.

2^o Les trois dilutions étaient faites avec 1/20, 1/50 et 1/100 ml d'urines ; après addition d'acide acétique à 0,5 % jusqu'au trait de jauge et de 0,1 ml de Cl_3Fe , la lecture de la densité optique était faite au colorimètre après 60 secondes de réaction.

3^o On faisait alors la correction pour l'inhibition due à l'urine à chacune des trois dilutions par référence des courbes ci-dessus ; par comparaison avec la lecture au colorimètre de la solution standard, la concentration totale en D.P.T. dans l'échantillon d'urine était calculée.

Par exemple : urines de densité 1020 ramenée à 1010 par addition d'eau distillée à quantité égale.



COURBE N° 3

Urines	D.O. au colorimètre	D.O. corrigée	D.P.T. en γ par ml de cette dilution	D.P.T. en γ par ml d'urine	Facteurs de correction
1/20 ml	16,3	9,3	3,2	64	1,75
1/50 ml	12,9	11,1	5,3	265	1,16
1/100 ml	11	10,2	4,2	420	1,08

Par cet exemple, nous voyons donc que :

— Le facteur de correction est lu graphiquement sur la courbe témoin ;

— La densité optique corrigée est obtenue par le rapport :

$$\frac{\text{D.O. au colorimètre}}{\text{facteur de correction}}$$

— Cette D.O. corrigée reportée sur la courbe standard, nous donne donc la concentration en D.P.T. de la solution d'urine à cette dilution ;

— En tenant compte de la dilution, on obtient la concentration en D.P.T. par millilitre d'urine.

Comme on le voit, l'inhibition due à la concentration urinaire joue un grand rôle. C'est pour cette raison que des lectures sont faites à trois dilutions différentes.

Leur moyenne en est :

$$\frac{64 + 265 + 420}{3} = 250$$

En nous rappelant que l'urine avait été diluée à quantité égale d'eau, nous obtenons finalement le taux de 500 γ de D.P.T. par millilitre d'urine.

II. — DOSAGE DANS LES MATIÈRES FÉCALES.

Des selles ne contenant pas de D.P.T. étaient soigneusement homogénéisées par mixer, après addition d'eau distillée,

selon leur consistance ; l'on prenait 2,5 g du mélange auquel étaient ajoutés 25 ml d'alcool à 95°. Par agitation sur plaque tournante pendant dix minutes, il se réalisait une extraction de la D.P.T. par l'alcool ; la solution alcoolique ainsi obtenue était filtrée.

On réalisait alors une courbe témoin pour les selles (analogue aux courbes témoins pour l'urine) en mettant :

- 0,2 ml de la solution alcoolique dans les tubes jaugés ;
- des quantités de D.P.T. croissantes de 1 à 18 γ ;
- de l'acide acétique à 0,5 % jusqu'au trait de jauge.

D.P.T. en γ	D.O. lue au colorimètre	Facteurs de correction
1	14,5	2
2	16,3	1,95
4	18	1,86
6	20	1,82
8	24	1,81
10	27	1,76
12	29,5	1,73
14	33,5	1,71
16	36	1,71
18	37	1,69

(Voir courbe N° 4.)

La même méthode que celle employée pour les urines était alors suivie pour l'analyse d'un échantillon :

- Dilution à 1/50 ml de la solution alcoolique ;
- Calcul du facteur de correction ;
- Calcul de la densité optique corrigée ;
- Calcul de la concentration en D.P.T. par gramme de selle.



B. ÉLIMINATION DU CIBA 1906 PRIS PAR VOIE BUCCALE

I. — DANS LES URINES.

Les études concernant l'élimination du CIBA 1906, furent commencées au niveau des urines, en raison de l'abondance et de la facilité de la récolte.

Nous rapporterons tout d'abord les travaux expérimentaux faits par SCHMID et TRIPOD, chez le lapin et le chien. L'imprécision relative des méthodes colorimétriques les avait conduits à entreprendre une étude par le CIBA 1906, marqué au Carbone 14 ou au Soufre 35.

1^o Chez le lapin.

Furent choisis pour l'expérience, des lapins de deux kilos, auxquels on administra par voie buccale une dose de 30 cg par kilo de poids corporel et par jour de CIBA 1906.

Après prise unique, la récolte des urines de 24 heures montrait que 55 % de la dose ingérée y étaient retrouvés.

Les mêmes dosages furent effectués chaque jour ; les excréctions journalières par rapport à la dose ingérée étaient les suivantes :

Pourcentage retrouvé dans les urines :

Premier jour : 48 %.

Deuxième jour : 55 %.

Troisième jour : 64 %.

Quatrième jour : 56 %.

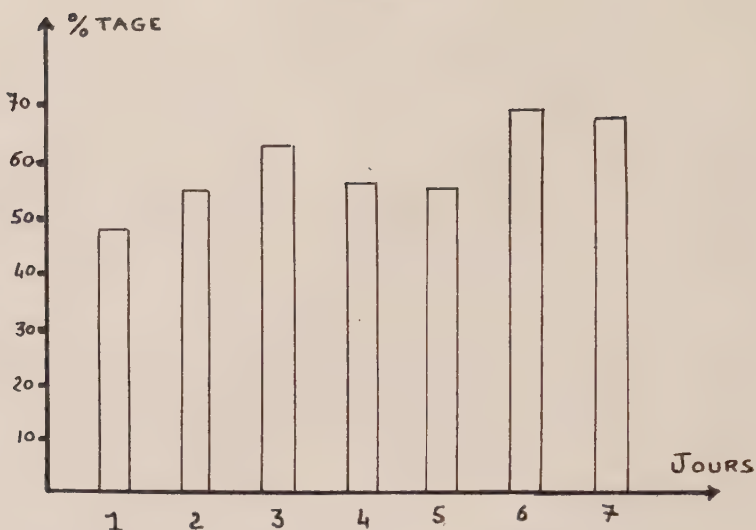
Cinquième jour : 55 %.

Sixième jour : 70 %.

Septième jour : 68 %.

Compte tenu des variations de la diurèse, l'excrétion urinaire est sensiblement la même chaque jour et semble prouver qu'il n'y a pas d'effet cumulatif.

La concentration urinaire en D.P.T. retrouvée par les isotopes était plus forte que celle trouvée par dosage colori-



métrique ; donc chez le lapin, une partie du CIBA 1906 est excrétée sous forme de métabolites non décelés par la réaction au Cl_3Fe .

2° Chez le chien.

Des chiens furent aussi mis en expérience et reçurent 30 cg de CIBA 1906 par kilo de poids corporel et par jour.

Mais après 48 heures, il n'avait été décelé dans les urines que 19 % de la dose ingérée. Donc chez le chien l'excrétion urinaire est plus faible et l'absorption par voie digestive moins complète que chez le lapin ; c'est ce que nous confirmeront les dosages faits dans les matières fécales.

3° Chez l'homme.

Tous nos dosages ont été effectués chez des sujets normaux du point de vue néphrologique. L'administration était faite par comprimés de CIBA 1906 dosés à 500 mg.

a) *Dose unique* : Nous avons tout d'abord observé l'élimination d'une prise unique de 500 mg de CIBA 1906, chez un sujet n'ayant jamais été traité par ce produit.

Nous avons recueilli séparément chaque miction et calculé

pour chacune d'elles la concentration en D.P.T. par millilitre d'urine. Les chiffres suivants nous ont permis de dresser les courbes :

- Elimination de la D.P.T. en γ par millilitre d'urine ;
- Elimination de la D.P.T. en γ par miction ;
- Courbe cumulative.

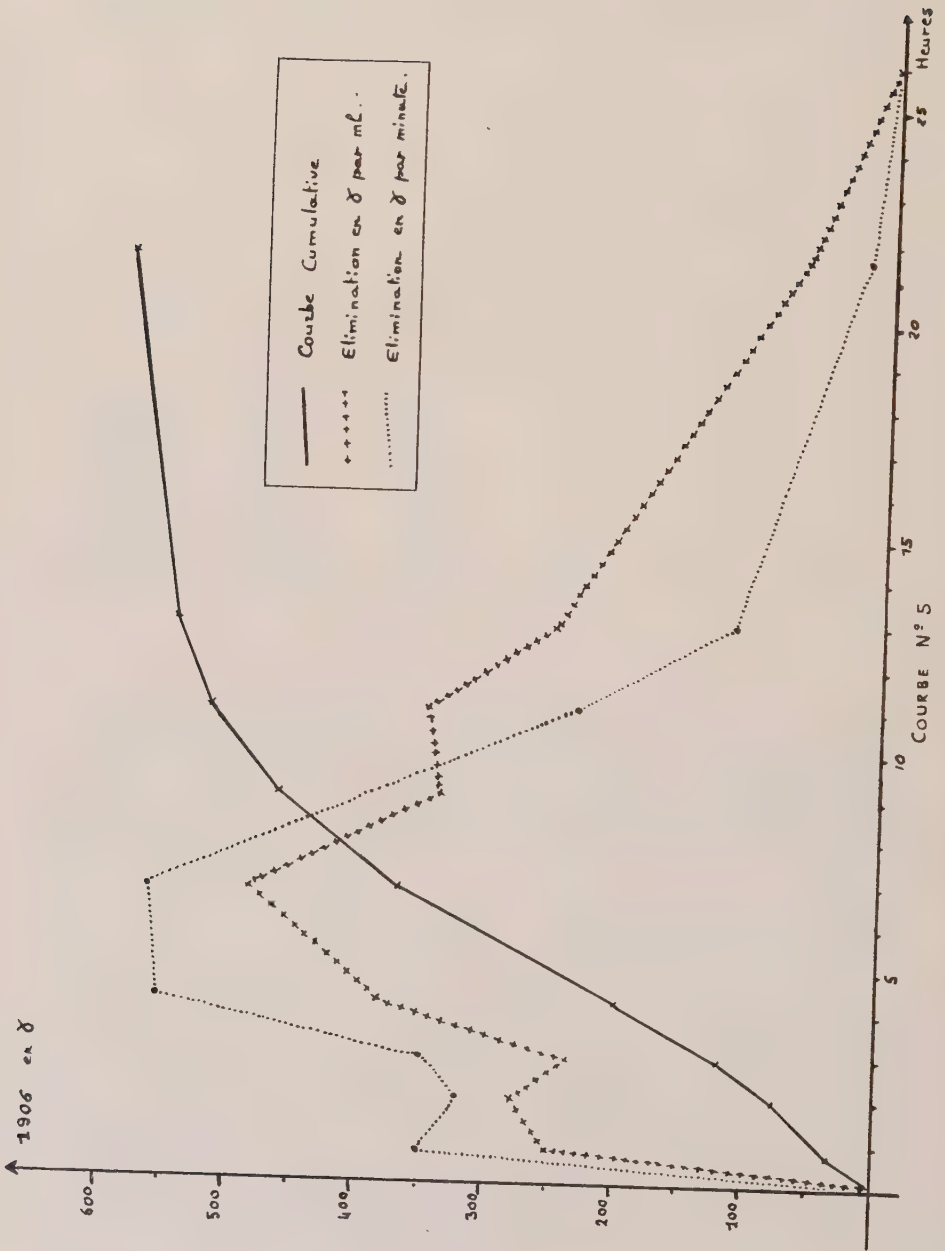
Heures	Miction en ml	D.P.T. en γ par ml	D.P.T. en γ par minute	D.P.T. en par miction	Courbe cumulative
0 h 45	62	250	350	15 500	15 500
2 h	90	270	320	24 300	39 800
2 h 55	80	240	350	19 200	59 000
4 h 10	110	375	555	41 250	100 250
6 h 45	178	484	562	86 150	186 400
9 h	135	340	340	45 900	232 300
11 h	80	350	233	28 000	260 300
12 h 50	50	252	114	12 600	272 900
21 h 30	145	65	19	9 425	292 320
26 h		0			

Le dosage fait sur un échantillon de diurèse totale montrait une élimination de 297 600 γ pour les 26 heures ; le faible écart de 5 280 γ existant avec le résultat de la courbe cumulative est tout à fait compatible avec la précision de nos méthodes.

(Voir courbe N^o 5.)

On peut conclure que :

- L'absorption au niveau de la muqueuse intestinale est rapide, puisque la première miction, 45 minutes après la prise de CIBA 1906, montre qu'une quantité notable de ce produit y est déjà parvenue ;
- Le taux maximum d'élimination urinaire se situe vers la septième heure ; après quoi celui-ci diminue progressivement jusqu'à la vingt-sixième heure ;
- La presque totalité (83 % exactement) de ce qui doit être éliminé l'a été à la dixième heure ;



— L'élimination urinaire est importante puisqu'elle représente 58,5 % de la dose ingérée.

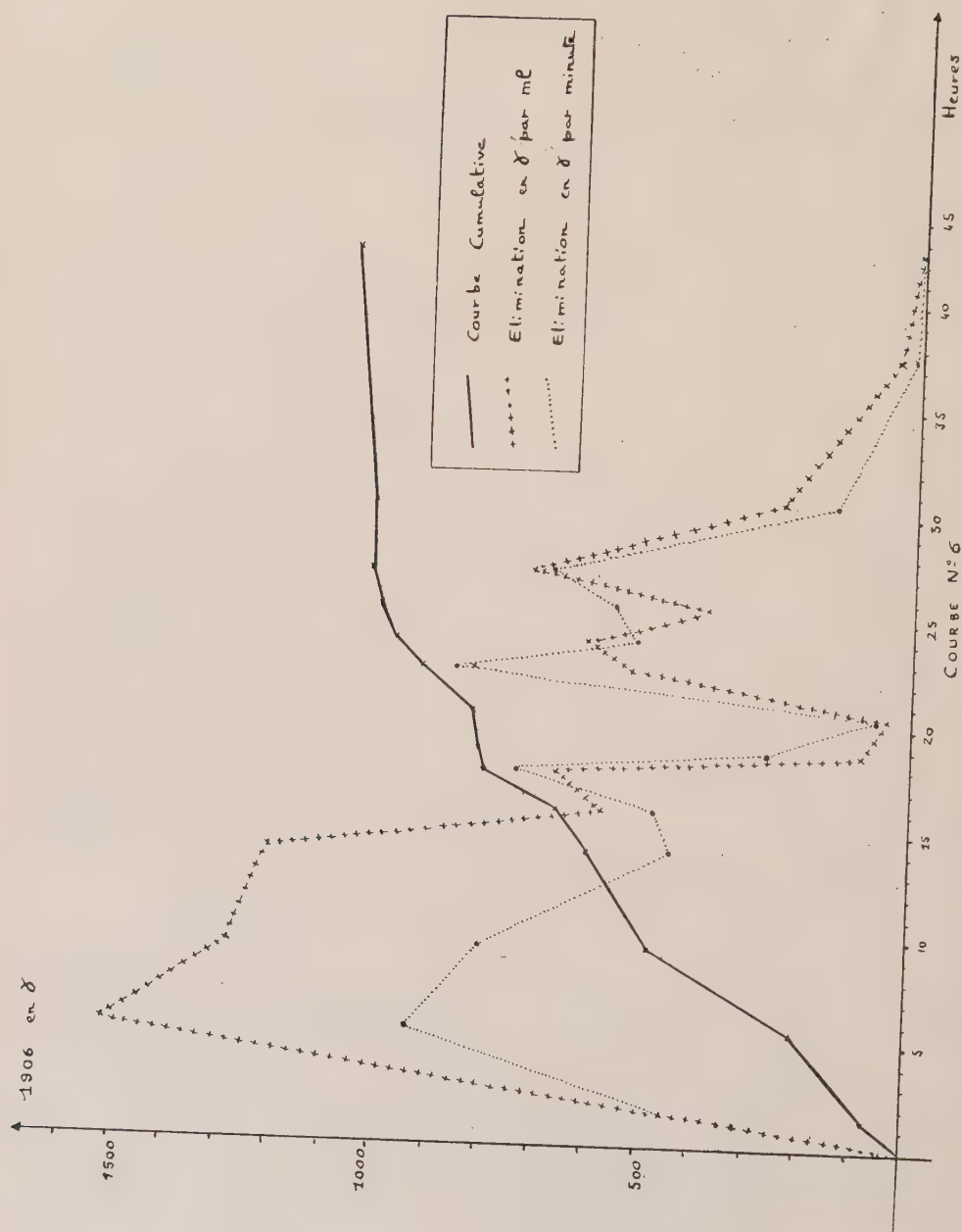
b) *Doses répétées* : Chez ce sujet, non lépreux, nous avons suivi l'élimination urinaire de cinq comprimés de CIBA 1906, pris de façon espacée au cours de 24 heures.

Heures	Prise de CIBA 1906	Miction en ml	D.P.T. en γ par ml	D.P.T. en γ par minute	D.P.T. en γ par miction	Courbe cumulative
0 h	I					
1 h 30		148	457	450	67 636	67 636
5 h	I					
5 h 30		148	1 520	936	224 560	292 196
9 h 30		140	1 276	802	192 640	484 836
14 h		110	1 207	451	121 907	608 743
15 h	I					
16 h		100	575	480	57 500	666 243
18 h 45		205	666	780	136 530	802 773
19 h 45		185	88	271	16 280	819 053
21 h	I					
21 h 30		240	30	61	7 200	826 253
23 h 30		195	525	853	102 375	928 628
25 h	I					
25 h 45		75	618	514	46 210	974 838
26 h 45		130	388	560	50 440	1 025 278
28 h 15		100	717	680	71 700	1 096 978
31 h 45		120	250	152	30 000	1 126 978
38 h 45		200	19	19	3 800	1 130 778
43 h 45			0			

On peut conclure que la prise répétée de CIBA 1906 semble modifier son élimination urinaire :

- La dose excrétée dans les urines n'est plus que de 45 % de la dose ingérée ;
- La prise fractionnée et répétée dans la journée semble diminuer l'excrétion ; la concentration urinaire se montre beaucoup plus forte après la prise du premier et du deuxième comprimé : 1 520 γ et 1 270 γ par millilitre, qu'après celle des trois derniers : 666, 618 et 717 γ ;
- L'élimination urinaire est terminée 18 heures après la prise du dernier comprimé.

(Voir courbe N° 6.)



c) *Chez un sujet en traitement par le CIBA 1906 depuis deux mois nous avons étudié l'élimination urinaire de deux comprimés du même produit. Ce malade avait eu son injection hebdomadaire six jours auparavant, et pris ses comprimés une heure trente après la première miction.*

Heures	Miction en ml	D.P.T. en γ par ml	D.P.T. en γ par minute	D.P.T. en γ par miction	Courbe cumulative
0 h	720	154	154	110 880	110 880
4 h	193	195	157	37 635	148 515
8 h 15	445	415	950	185 120	333 635
9 h 45	145	525	836	75 125	408 760
15 h 30	284	609	560	172 956	581 716
25 h	700	240	290	168 000	749 716

Conclusions. — L'absorption intestinale est plus lente : la concentration urinaire en D.P.T. ne s'élève nettement qu'au dosage de la sixième heure après prise de CIBA 1906.

— L'élimination atteint son maxima à la treizième heure ; la courbe est progressive et étalée ;

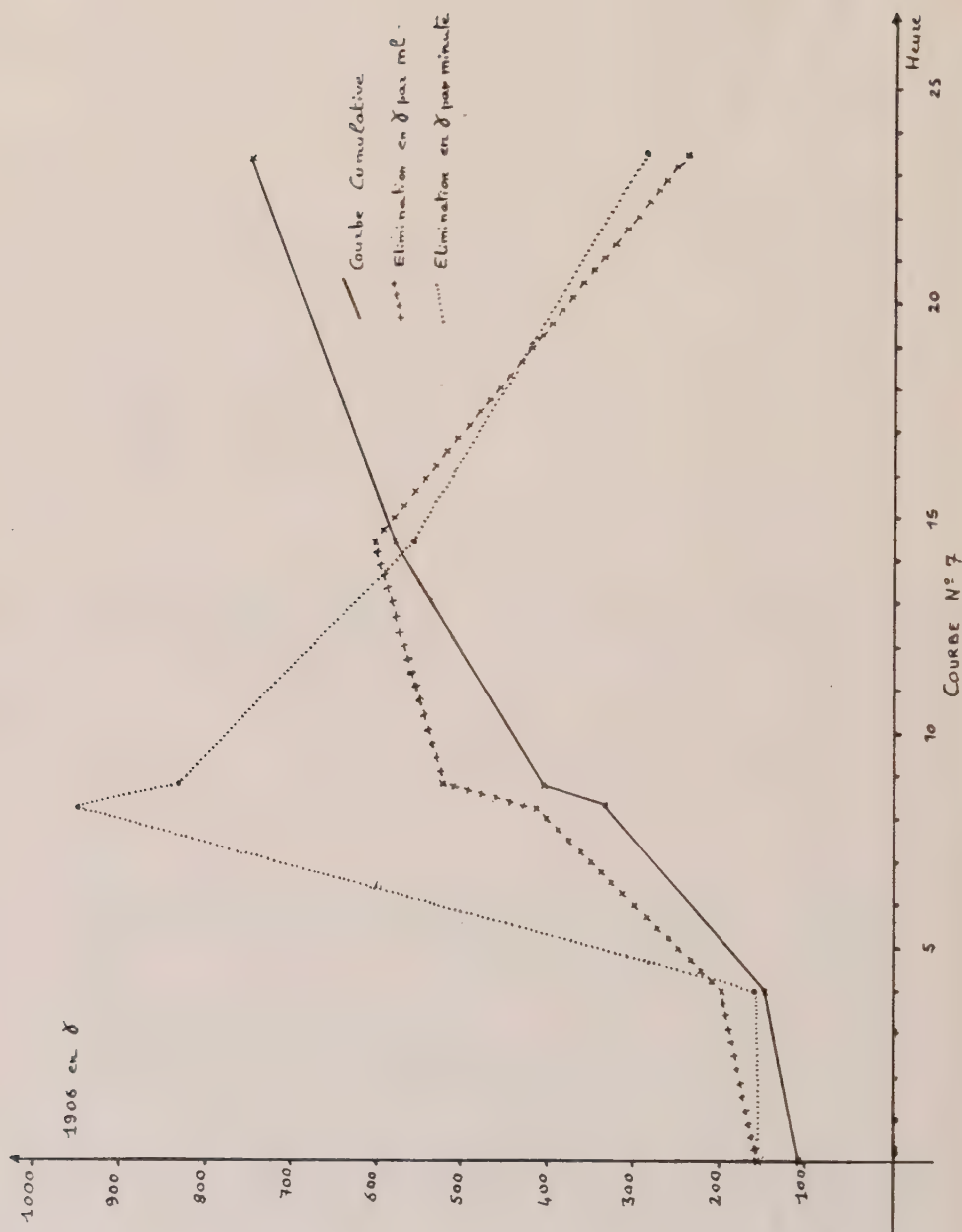
— L'excrétion urinaire ne représente que 37 % de la dose ingérée.

(Voir courbe N^o 7.)

d) *Enfin des dosages ont été effectués chez des sujets depuis longtemps en traitement par le CIBA 1906, à la dose de trois comprimés par jour pour les adultes.*

L'élimination retrouvée alors est extrêmement faible ; ceci semble en désaccord avec l'étude faite de l'administration répétée chez le lapin, mais sur une durée de sept jours seulement il est vrai.

Après le sixième mois de traitement environ, l'élimination du CIBA 1906 par les urines représente donc 25 % au maximum de la dose ingérée ; ce chiffre tombe même à zéro dans de nombreux cas.



Durée du traitement	D.P.T. retrouvée dans les urines
Première prise ...	58 %
Prises répétées ...	45 %
2 mois	37 %
6 mois	18 %
9 mois	10 %
13 mois	24 %
27 mois	4 %
29 mois	31 %
30 mois	20 %
31 mois	11 %

II. — DANS LES SELLES.

1^o Chez le lapin.

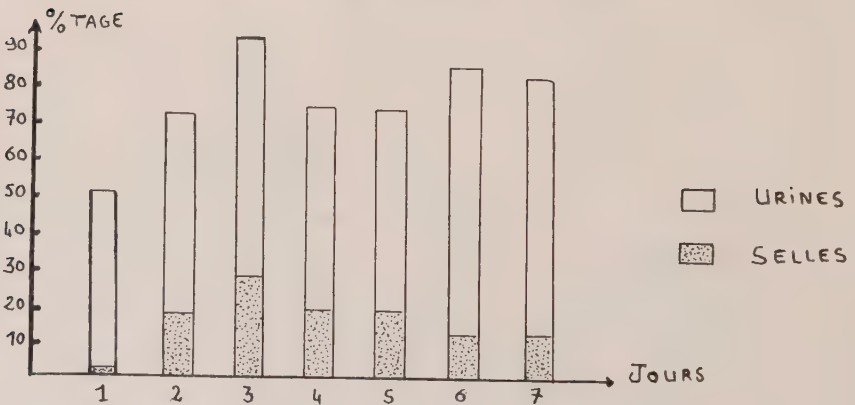
Après administration de 30 cg de CIBA 1906 par kilo de poids à des lapins pesant deux kilos, la répartition de la D.P.T. a été étudiée et déterminée dans les différents organes du tractus gastro-intestinal.

Organes	Pourcentage de la dose administrée retrouvé
Estomac	12,6 %
Intestin	18,3 %
Selles	6,6 %

Soit au total 37,5 % de la dose administrée sont retrouvés dans les selles ou le tractus gastro-intestinal ; comme les dosages précédents nous ont montré que les urines en contenaient 55 %, on peut donc conclure qu'après administration orale de CIBA 1906, 92,5 % a déjà été éliminé à la vingt-quatrième heure.

Afin de déterminer si une accumulation se produit au niveau de certains organes, du CIBA 1906 marqué au Carbone ou au Soufre radio-actif a été administré chaque jour et pendant une semaine à des lapins. Des dosages ont été effectués chaque jour dans les urines et les matières fécales.

Jour	Dose excrétée	
	urines	selles
1	48 %	2 %
2	56 %	17 %
3	67 %	27 %
4	56 %	19 %
5	56 %	19 %
6	74 %	12 %
7	72 %	12 %



Sur la dose totale administrée en sept jours et après sacrifice des animaux, il était donc retrouvé :

- 61 % dans les urines ;
 - 14 % dans les selles ;
 - 14 % dans le tractus gastro-intestinal ;
- soit 89 %.

Dès dosages dans différents tissus montraient que les concentrations en D.P.T. n'y étaient pas plus fortes qu'après administration d'une dose unique. Ainsi pour un laps de temps d'une semaine, il ne paraît pas y avoir d'effet cumulatif dans les tissus.

2° Chez le chien.

Les doses relevées dans les selles étaient beaucoup plus fortes que chez le lapin, puisque de l'ordre de 57 %. Si l'on se rappelle qu'à l'inverse, les doses d'excrétion urinaire sont plus faibles chez le chien que chez le lapin, on peut conclure que l'absorption intestinale après administration orale est moins complète chez le chien que chez le lapin.

3° Chez l'homme.

Après administration de 500 mg de CIBA 1906, les selles montraient une concentration de 1 500 γ par γ gramme.

Ainsi, 36 % de la dose ingérée se retrouvait dans les selles ; les urines en contenant 58 %, c'est au total 94 % de la dose qui ont été éliminés à la vingt-quatrième heure.

Après administration de CIBA 1906 de longue date, il n'a pu en être retrouvé aucune quantité notable dans les selles.

C. ÉLIMINATION DU CIBA 1906 ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Ayant ainsi étudié et constaté l'élimination rapide et importante par les urines et les selles du CIBA 1906, pris par voie orale, nous avons alors porté nos recherches sur ce même produit, mais injecté par voie intramusculaire, cette forme d'administration se montrant plus active cliniquement.

C'est par un détour que nous y sommes parvenus : celui de l'étude de l'élimination du CIBA 1906 injecté par voie intraveineuse.

I. — CHEZ L'HOMME.

La première étude a été faite chez un malade lépromateux : il recevait trois fois par semaine 5 ml de CIBA 1906 en suspension huileuse à 20 % dans de l'huile d'arachide.

Nous avons recueilli séparément toutes les mictions pendant un laps de temps s'étendant de :

- 30 minutes avant la piqûre,
- 27 heures 50 minutes après la piqûre.

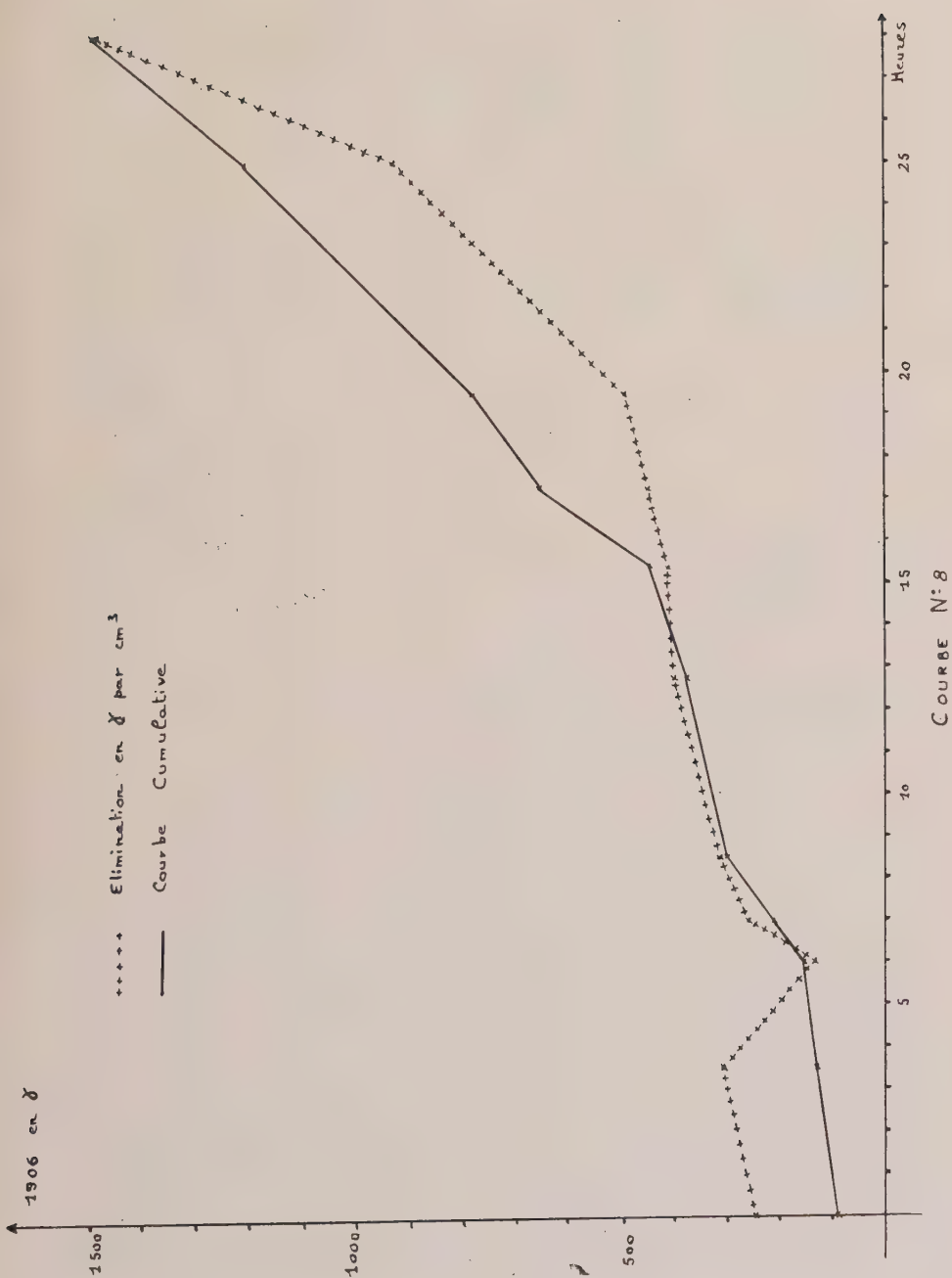
Les dosages de D.P.T. effectués dans chaque miction nous ont montré les éliminations suivantes :

Heures	Miction en ml	D.P.T. en γ par ml	D.P.T. en γ miction	Courbe cumulative
0 h	181	241	43 621	43 621
3 h 30	70	306	21 420	65 041
6 h	103	133	13 699	78 740
7 h	115	260	29 900	108 640
8 h 30	145	312	45 240	153 880
12 h 45	85	398	32 853	186 733
15 h 20	86	415	38 090	224 823
17 h 15	237	448	106 176	330 999
19 h 30	123	498	60 270	391 269
25 h	231	935	215 985	607 254
27 h 50	95	1 491	141 645	748 899

(Voir courbe N° 8.)

Cette expérience montrait que :

- L'élimination par les urines se fait aussi lorsque le CIBA 1906 est administré par voie intramusculaire. ;
- Cette élimination est retardée par rapport aux études faites après administration orale, puisqu'elle ne devient franche et nettement ascendante qu'à la vingtième heure après injection ;



- Pour cette raison, la collecte des urines ayant été interrompue à la vingt-huitième heure, nous n'avons pu observer le phénomène du ralentissement et de l'extinction de l'élimination ;
- A la vingt-huitième heure, 75 % de la dose injectée avaient été éliminés par les urines.

Afin d'obtenir la courbe totale d'élimination d'une injection intramusculaire, les études ont été poursuivies chez ce même malade et sur beaucoup d'autres. Or, à notre grande surprise, il a été dès lors impossible de mettre en évidence des quantités appréciables de D.P.T. dans les urines de ces malades. Une coloration vert pâle indiquait parfois la présence de ce produit, mais les chiffres de densité optique étaient si bas qu'ils ne permettaient aucune lecture quantitative.

Afin de déceler la cause de l'arrêt de l'élimination urinaire des dosages ont été entrepris dans différentes conditions dont voici les principales :

1^o *Les conditions de traitement.*

Les urines ont été prélevées pendant le laps de temps s'étendant d'une injection à la suivante chez :

- un malade recevant sa première piquûre,
- un malade en période de charge (1 g tous les 2 jours),
- un malade en traitement depuis quelques semaines,
- un malade traité depuis deux ans.

Les dosages effectués ont montré que la quantité de D.P.T. présente dans les urines était toujours trop faible pour être évaluée, sauf dans quelques rares échantillons isolés.

Donc l'élimination urinaire ne semblait pas dépendre de l'ancienneté du traitement.

2^o Le Dr ELLARD (Ouganda) ayant signalé l'interférence des dérivés salicylés avec la D.P.T. lors des dosages colorimétriques, nous avons recherché si d'autres médicaments pouvaient produire une inhibition semblable.

Nos expériences ont alors porté parallèlement sur deux groupes de malades traités par le CIBA 1906, sous forme

ingérable et injectable. Après administration de Vitamine C, Nivaquine et Corticoïdes, les dosages effectués ont montré que ces médicaments ne changeaient en rien l'élimination du CIBA 1906 et son dosage colorimétrique dans les urines.

3^o *Les conditions physiques.*

Afin de voir l'action nocive possible d'agents physiques sur la D.P.T. ou ses métabolites, des urines riches en D.P.T. éliminée et pulvérulente ont été séparément soumises à l'action :

- du chaud : chaleur légère, ébullition de dix minutes,
- du froid : plusieurs heures de glacière,
- enfin, alternance chaud et froid.

Toutes ces épreuves ont été négatives.

De même, le pH urinaire ne semble avoir aucune action notable, tout au moins dans les limites de variabilité d'un sujet normal au point de vue néphrologique. L'exposition aux rayons ultra violets est pareillement négative.

Donc, à première vue, ces expériences ne semblent apporter aucune solution de la non élimination urinaire du CIBA 1906 injecté par voie intramusculaire, alors que le premier malade nous avait montré une élimination nette.

La persistance même de ces résultats négatifs nous a donné à penser que c'était peut-être la courbe d'élimination de ce premier malade qu'il fallait incriminer.

Un nouvel interrogatoire nous a révélé que le malade avait fait lors de l'injection ayant servi à nos dosages, un léger phénomène de choc avec malaise général et frissons. Cet incident, vite oublié, n'avait pas été porté à notre connaissance par le malade.

La question suivante venait alors à l'esprit : une partie de la suspension était-elle passée dans un vaisseau ?

Nous avons donc confronté les études faites sur le lapin et le chien de l'élimination du CIBA 1906 en solution aqueuse injecté par voie intraveineuse.

II. — CHEZ LE LAPIN.

On pratiquait une injection intraveineuse de CIBA 1906 (dose unique de 30 cg par kilo de poids corporel).

Des prélèvements urinaires et sériques ont été faits pendant 24 heures et la D.P.T. dosée dans chaque échantillon.

Temps	Urines	Sang
15 minutes	2 mg %	3,5 mg %
30 minutes	21 mg %	2,4 mg %
1 heure	43 mg %	2,1 mg %
2 heures	47 mg %	1,7 mg %
3 heures	49 mg %	1,2 mg %
4 heures	34 mg %	1,2 mg %
5 heures	33 mg %	0,8 mg %
6 heures	32 mg %	0,8 mg %
12 heures	23 mg %	0,7 mg %
24 heures	17 mg %	0,45 mg %

(Voir courbe N^o 9.)

Après injection intraveineuse, on obtient donc une courbe rapidement ascendante, qui atteint son maximum à la troisième heure (à ce moment 20 % de la quantité totale du CIBA 1906 injecté avaient été retrouvés dans les urines), puis diminue lentement mais reste encore à un taux appréciable à la vingt-quatrième heure.

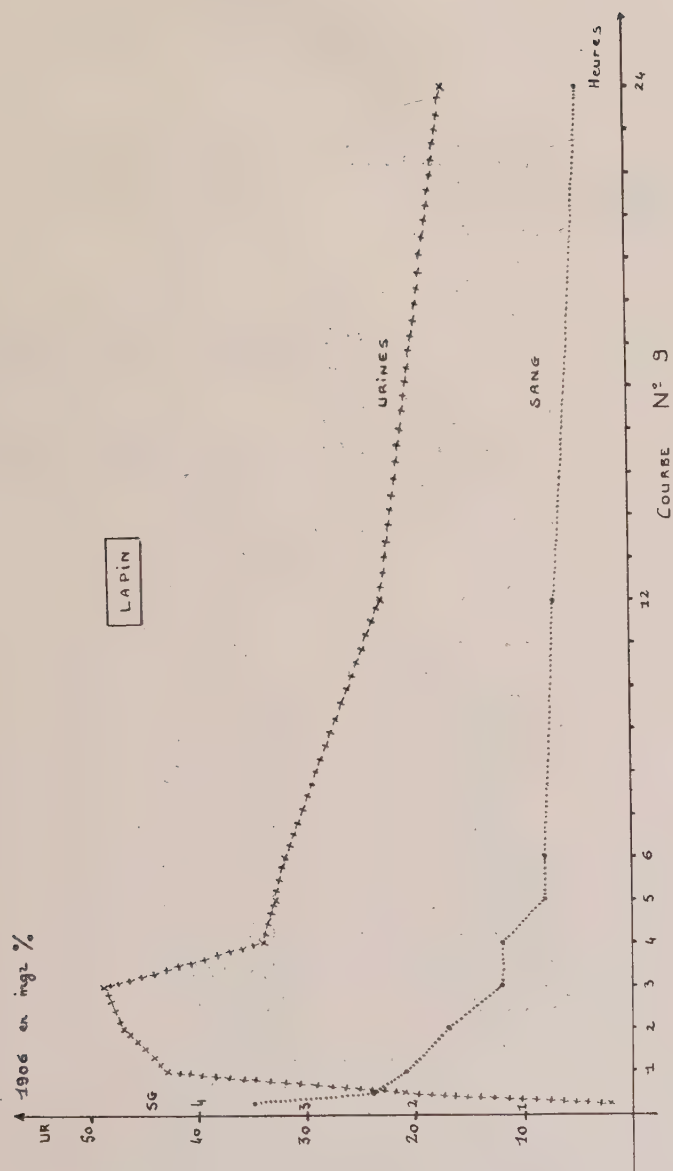
Des dosages effectués à la même date dans différents organes, montrent que la D.P.T. y est retrouvée à des taux divers :

Parois de l'estomac : 7,1 % de la dose injectée

Parois de l'intestin : 19,7 % de la dose injectée

Selles : 7 % de la dose injectée

Urines : 48 % de la dose injectée



En conclusion : même après utilisation de la voie intra-veineuse, une certaine quantité de D.P.T. a été mise en évidence dans les parois et le contenu gastro-intestinal. Une partie du médicament est donc excrétée à travers la barrière intestinale.

En ce qui concerne plus particulièrement la Lèpre, aucune concentration plus élevée n'a été trouvée dans la peau ou le tissu cellulaire sous-cutané.

III. — CHEZ LE CHIEN.

Des expériences analogues ont été menées chez le chien, afin de clarifier la spécificité du mode d'excrétion chez les animaux de différentes espèces.

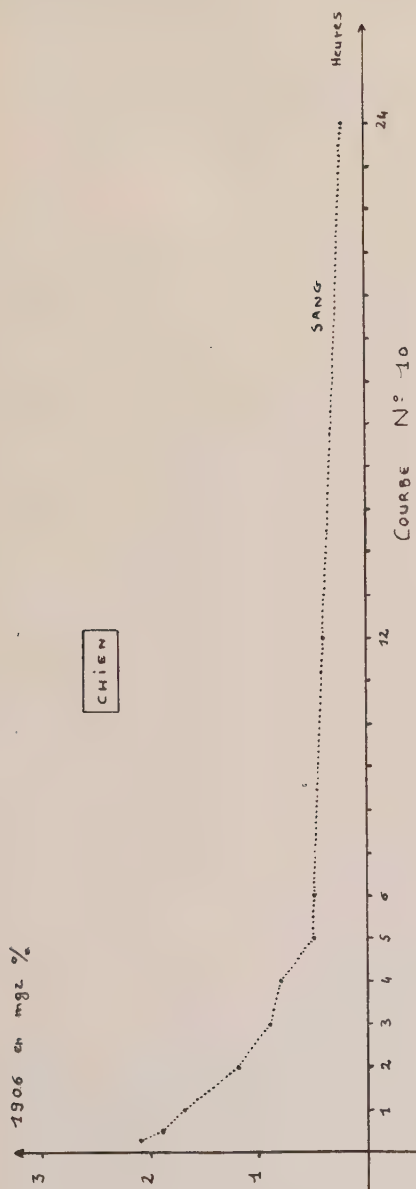
Dans le sang, les concentrations étaient légèrement inférieures à celles trouvées chez le lapin.

Temps	Sang
15 minutes	2,1 mg %
30 minutes	1,9 mg %
1 heure	1,7 mg %
2 heures	1,2 mg %
3 heures	0,9 mg %
4 heures	0,8 mg %
5 heures	0,5 mg %
6 heures	0,5 mg %
12 heures	0,4 mg %
24 heures	0,2 mg %

(Voir courbe N^o 10.)

Quarante-huit heures après injection, il était décelé :

- dans les urines, 31 % de la dose injectée,
- dans les selles, 39 % de la dose injectée.



Donc après injection intraveineuse, comme après prise orale, l'absorption est moins complète chez le chien que chez le lapin et se traduit par :

- une élimination fécale plus forte,
- une élimination urinaire moindre.

*
* *

Si l'on reprend l'étude de l'élimination urinaire de notre premier malade traité par le CIBA 1906 injectable par voie intramusculaire à la lumière de ces expériences sur le lapin et le chien, on constate que :

- la forme générale de la courbe est semblable à celle observée après injection intraveineuse,
- l'élimination urinaire est tardive, puisque maxima à la trentième heure, alors qu'elle l'était à la troisième chez le lapin.

L'on est donc en droit de penser que l'injection ayant servi à effectuer nos dosages était partiellement passée dans un vaisseau par accident ; le CIBA 1906 était en suspension huileuse et ce fait suffit peut-être à expliquer le net retard de son élimination dans les urines.

D. ÉLIMINATION DU CIBA 1906 ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE OU SOUS-CUTANÉE

La rapide élimination du CIBA 1906 ingérable — entraînant l'obligation d'un traitement quotidien — a conduit les Laboratoires Ciba à la création d'une forme injectable. Celle-ci devait permettre d'espacer le rythme des injections tout en conservant et même augmentant l'effet thérapeutique.

La Diphényl-thiourée est peu soluble dans l'eau ou l'huile ; il faut donc recourir à la suspension pour obtenir une concentration suffisante.

La suspension aqueuse ne peut être utilisée, car la substance

active se résorbe mal et demeure seule en dépôt au point d'injection. La suspension huileuse permet d'éviter cet inconvénient car elle conserve longtemps son homogénéité.

Nous avons donc utilisé pour nos essais, une suspension à 20 % dans de l'huile d'arachide.

I. — CHEZ LE LAPIN.

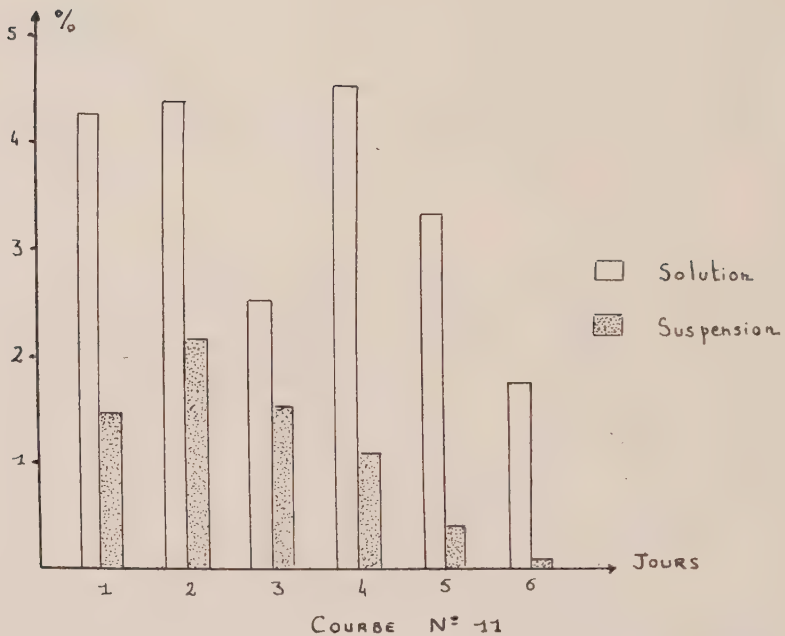
Les études de l'élimination urinaire ont été menées à l'aide d'éléments radiomarqués. Deux lots de lapins recevaient du CIBA 1906, soit en solution, soit en suspension huileuse. La dose injectée était la même dans les deux cas : 30 cg par kilo de poids corporel. Les urines ont été recueillies chaque jour et la D.P.T. et ses métabolites évalués.

Jour	Pourcentage de la dose injectée retrouvé dans les urines	
	Solution	Suspension
1	4,25 %	1,45 %
2	4,35 %	2,1 %
3	2,5 %	1,5 %
4	4,5 %	1,1 %
5	3,3 %	0,4 %
6	1,75 %	0,1 %
Total	20,1 %	6,65 %

(Voir courbe N^o 11.

Ces courbes montrent que :

- L'élimination urinaire est beaucoup plus faible que lors des expériences précédentes, et surtout pour la forme « suspension » ;
- Cette élimination se prolonge longtemps ; il est probable que la substance active constitue au lieu d'injection un dépôt qui sera peu à peu résorbé ;



— Au sixième jour, il avait été éliminé par les urines :

20,1 % de la solution,

6,65 % de la suspension,

donc la première forme est plus rapidement résorbée et éliminée que la seconde ;

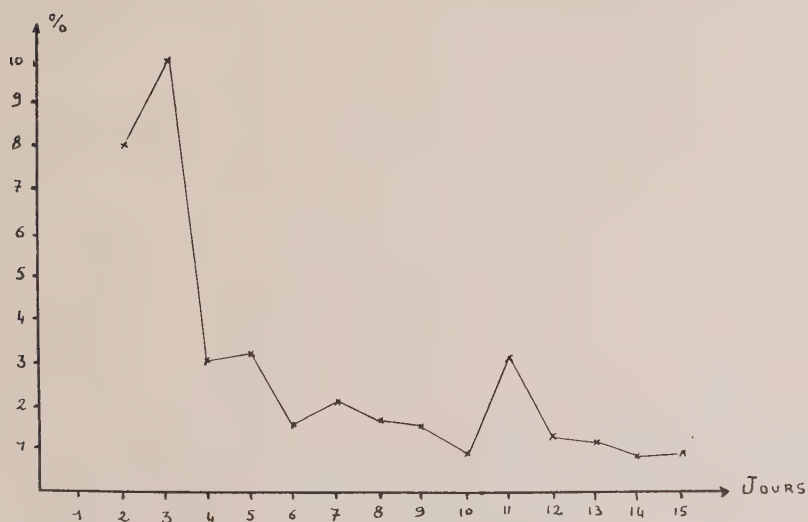
— Pour la forme suspension qui nous intéresse particulièrement, le maximum d'élimination se situe au deuxième jour, puis diminue progressivement.

II. — CHEZ LE CHIEN.

Chez cet animal, les études furent menées dans des conditions identiques à celles utilisées pour le lapin.

Au quinzième jour, 39,2 % de la dose injectée avaient été éliminé dans les urines et 36,9 % dans les selles.

Jour	Pourcentage de la dose injectée retrouvé dans les urines
2	8 ‰
3	10 ‰
4	3 ‰
5	3,2 ‰
6	1,6 ‰
7	2 ‰
8	1,7 ‰
9	1,6 ‰
10	0,8 ‰
11	3,2 ‰
12	1,2 ‰
13	1,2 ‰
14	0,75 ‰
15	0,85 ‰



COURBE N° 12

III. — CHEZ L'HOMME.

Dans les urines, l'excrétion du CIBA 1906 injecté par voie intramusculaire est décelable qualitativement, mais non chiffrable quantitativement par la seule méthode colorimétrique, sauf quelques rares échantillons isolés. De même dans les selles aucune concentration notable ne put être décelée.

Tout semble donc indiquer une lente résorption à partir du lieu d'injection.

Les essais furent menés sur deux malades qui reçurent respectivement :

— Malade A : 547 mg ;

— Malade B : 634 mg de CIBA 1906, radiomarqué au Soufre 35.

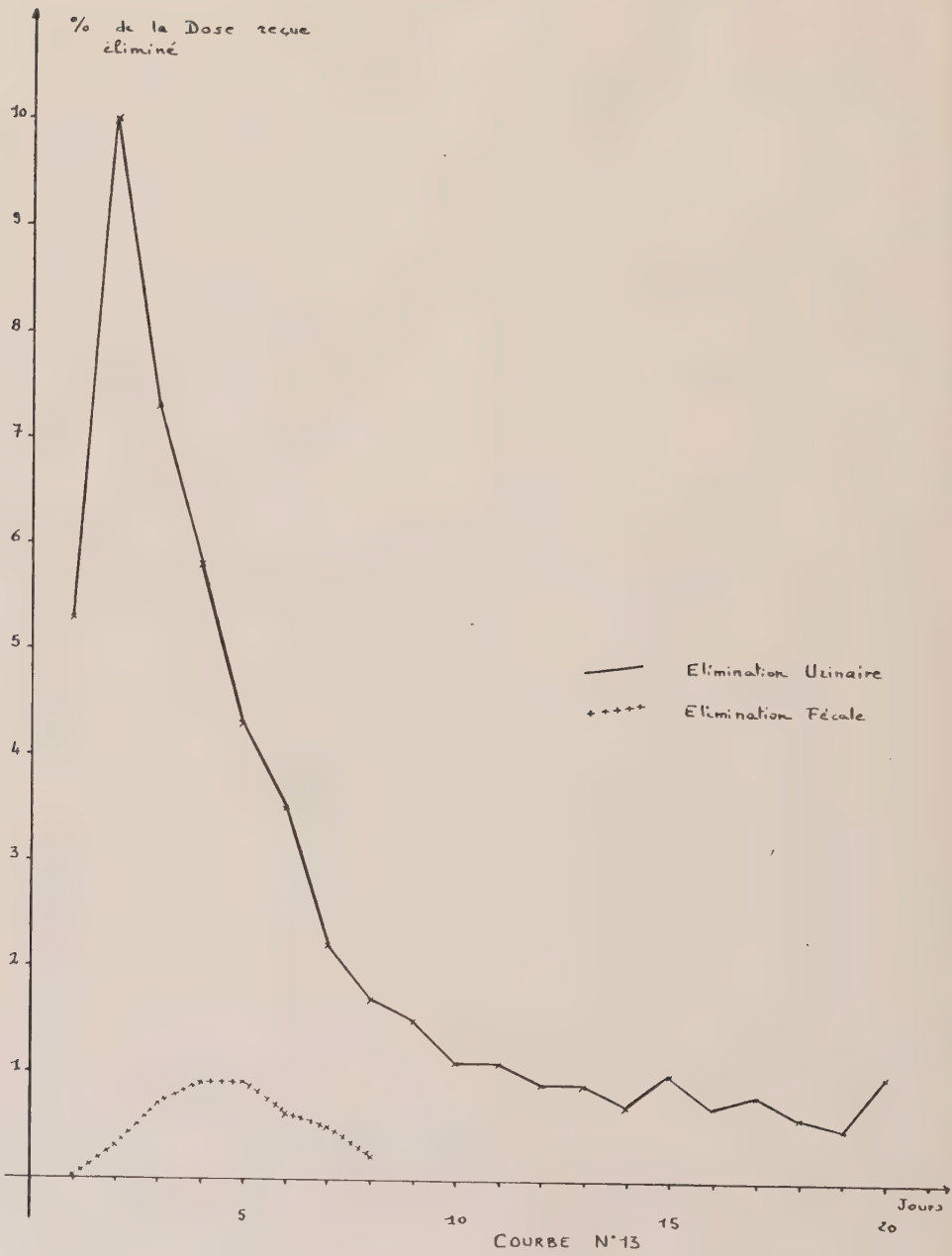
Jusqu'au vingtième jour, on conservera chaque jour la diurèse ; puis tous les huit jours pendant les cents jours suivants.

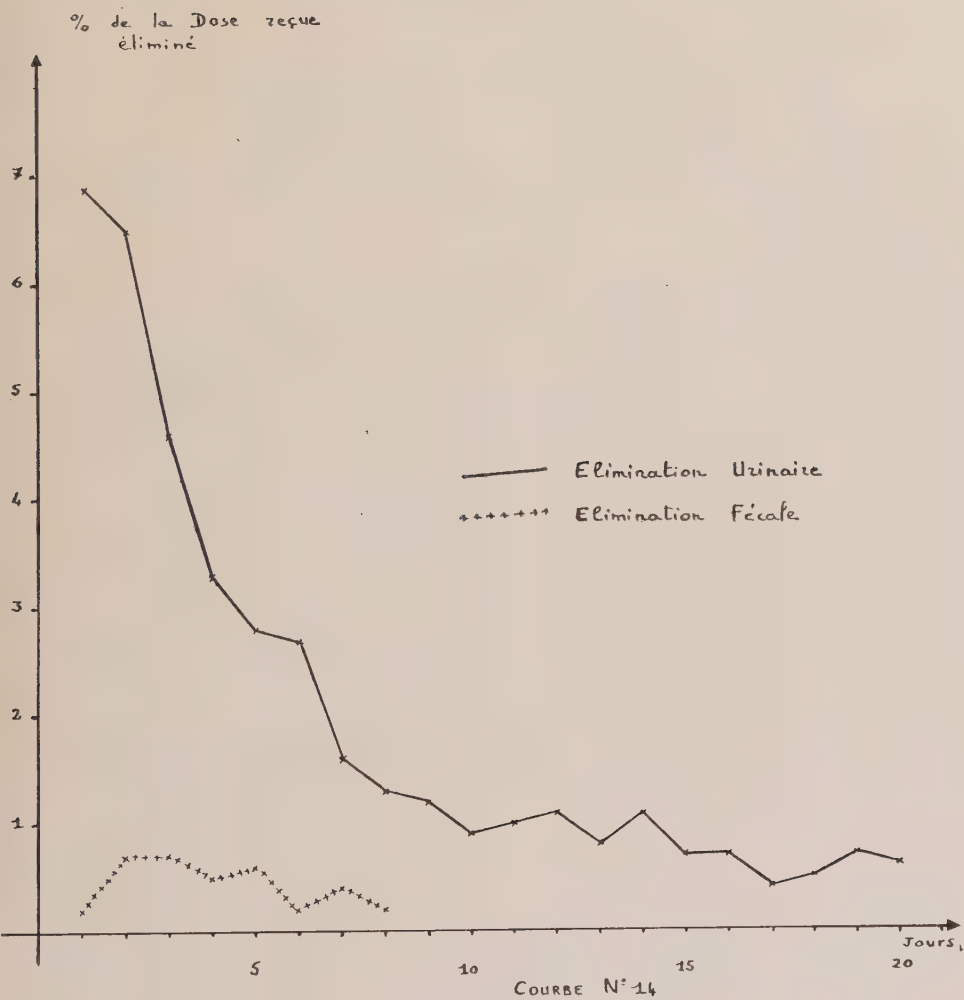
Des prélèvements de selles furent faits tous les jours pendant huit jours. Les trois premiers jours, des prélèvements sériques furent également faits, mais on ne put mettre en évidence aucune radio-activité appréciable.

L'élimination fut calculée chaque jour en fonction de la dose injectée :

Jours	Malade A		Malade B	
	Urines	Selles	Urines	Selles
1	5,3 %	0 %	6,9 %	0,2 %
2	10	0,3 %	6,5	0,7 %
3	7,3 %	0,7 %	4,6 %	0,7 %
4	5,8 %	0,9 %	3,3 %	0,5 %
5	4,3 %	0,9 %	2,8 %	0,6 %
6	3,5 %	0,6 %	2,7 %	0,2 %
7	2,2 %	0,5 %	1,6 %	0,4 %
8	1,7 %	0,2 %	1,3 %	0,2 %
1→8	40,1 %	4,1 %	29,7 %	3,4 %
9	1,5 %		1,2 %	
10	1,1 %		0,9 %	
11	1,1 %		1 %	
12	0,9 %		1,1 %	
13	0,9 %		0,8 %	
14	0,7 %		1,1 %	
15	1 %		0,7 %	
16	0,7 %		0,7 %	
17	0,8 %		0,4 %	
18	0,6 %		0,5 %	
19	0,5 %		0,7 %	
20	1 %		0,6 %	
1→20	50,9 %		39,4 %	
1→100	72,5 %	7,4 %	56,5 %	6,1 %

(Voir courbes Nos 13 et 14.)





Cette étude nous permet de constater que :

— Dans les urines, la quantité de D.P.T. éliminée est importante jusqu'au huitième jour ; à cette date, on avait retrouvé :

40,1 % de la dose injectée chez le malade A,

29,7 % de la dose injectée chez le malade B,

L'excrétion urinaire diminue ensuite très progressivement.

— Dans les selles furent éliminés dans les huit premiers jours :

4,1 % de la dose injectée chez le malade A,

3,4 % de la dose injectée chez le malade B,

soit environ 1/10 de la quantité excrétée par l'urine.

Au total et au bout de cent jours, soit dans les selles, soit par les urines :

— le malade A avait éliminé 80 % de la dose reçue,

— le malade B avait éliminé 63 % de la dose reçue.

En supposant que le CIBA 1906 ne se désulfurise pas dans l'organisme, à cette date :

— le corps du malade A conserve 109 mg de composé radio-actif,

— et celui du malade B, 235 mg,

et ceci avec la plus grande probabilité au lieu d'injection.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Dans la perspective d'une expérimentation plus complète du CIBA 1906, conjointement à l'étude de son métabolisme chez nos malades, nous avons donc recueilli leurs observations cliniques, tant à la Léproserie de Nden qu'à la Clinique du Saint-Rédempteur de Lyon.

Les 22 cas de Lèpre que nous avons retenus et relatés ici se répartissent ainsi :

5 tuberculoïdes dont 1 en état réactionnel et
1 en poussée lépromateuse ;

6 indéterminées ;

11 lépromateuses dont deux formes septicémiques accompagnées d'évolution grave.

Antérieurement à l'institution du traitement par le CIBA 1906, beaucoup de nos malades avaient déjà été soignés, et le plus souvent par les Sulfones. Nous avons cependant pu recueillir quelques observations où ce médicament s'adressait à un organisme encore vierge de tout autre antilépreux.

Le CIBA 1906 se présente sous deux formes :

— Soit de comprimés dosés à 500 mg ; nous avons en général, employé la posologie de 3 comprimés par jour chez l'adulte, 1 à 2 chez l'enfant suivant le poids ;

— Soit d'une suspension huileuse ; titrée à 0,20 g par millilitre, que l'on introduit par voie intramusculaire.

Cette dernière forme permet de régler précisément et facilement la dose journalière de produit actif que l'on veut donner au malade. Ainsi :

- 5 ml une fois par semaine = 0,14 g par jour
- 7 ml une fois par semaine = 0,20 g par jour
- 5 ml deux fois par semaine = 0,28 g par jour
- 5 ml tous les trois jours = 0,33 g par jour
- 7 ml tous les trois jours = 0,46 g par jour
- 5 ml tous les deux jours = 0,50 g par jour

C'est en pratique sur l'une de ces différentes possibilités posologiques que se sont toujours basés nos traitements. 0,14 g par jour semble la dose minima efficace et celle de 0,50 g a très rarement besoin d'être dépassée.

Pour la simplicité de l'exposé, nous avons divisé en trois groupes les observations de nos malades, selon le traitement qu'ils ont reçu :

1. CIBA 1906 sous sa forme ingérable seule,
2. CIBA 1906 sous sa forme injectable seule,
3. Association des deux formes.

Outre l'amélioration de leur état général, nous les avons suivis — et corrélativement l'effet thérapeutique du CIBA 1906 — à un triple point de vue :

- *Dermatologique* : affaissement ou disparition des lésions cutanées, retour à une teinte normale ;
- *Neurologique* : amélioration des névrites et des troubles de la sensibilité, fonction musculaire ;
- *Bactériologique* : fragmentation et disparition des B.H. bacilles granuleux.

A. — CIBA 1906 ADMINISTRÉ SOUS SA FORME INGÉRABLE

Ce groupe comprend six malades, tous Camerounais, mais très différents par leurs autres caractéristiques.

Leur âge tout d'abord : ils varient de 5 à 50 ans.

Les formes de Lèpre rencontrées sont diverses :

- Deux tuberculoïdes : observations 1 et 2 ;

— Deux indéterminées : observations 3 et 4 ;

— Deux lépromateuses : observations 5 et 6.

La durée du traitement est variable, allant de un à trois ans.

OBSERVATION N° 1. — J. M... 9 ans. Lèpre tuberculoïde,

Enfant arrivée à Nden à l'âge de 5 ans, les contacts lépreux retrouvés sont nombreux : sa mère et un oncle qui viendront aussi tous deux à Nden, un oncle décédé lépreux.

Le début de la maladie semble remonter à la fin de 1958 avec l'apparition de taches sur la jambe droite. L'enfant fut d'abord soignée à l'indigène, puis devant l'aggravation des lésions, amenée à la Léproserie.

A l'entrée, en juillet 1960 : enfant en mauvais état général.

Examen dermatologique : nombreuses macules hyperpigmentées et boursouflées.

neurologique : entièrement normal.

bactériologique : B.H. (—)

M.N. (—) Mitsuda (+)

S.G. (—)

Par ailleurs, Parasitose : Ascaris, Paludisme ; Anémie à 3 700 000 globules rouges.

Il s'agit donc d'une forme tuberculoïde en évolution réactionnelle.

Traitement :

— Disulone, 200 mg par semaine ;

— Antigénothérapie.

Mauvaise régression des lésions existantes, apparition de nouvelles taches réactionnelles sur la figure, le dos et la jambe gauche, au cours des mois d'octobre et novembre 1961. Découverte de quelques B.H. dans le mucus nasal et le sang de scarification d'une macule.

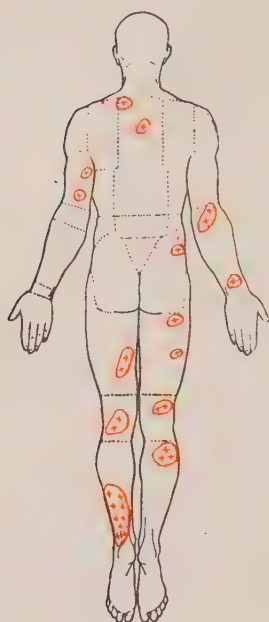
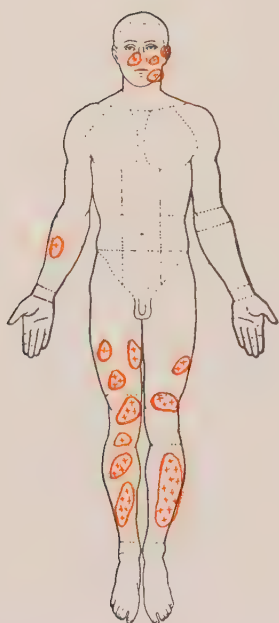
En décembre 1961 : le CIBA 1906 est ajouté au traitement à la dose de 1 comprimé par jour.

L'amélioration de l'enfant fut alors spectaculaire :

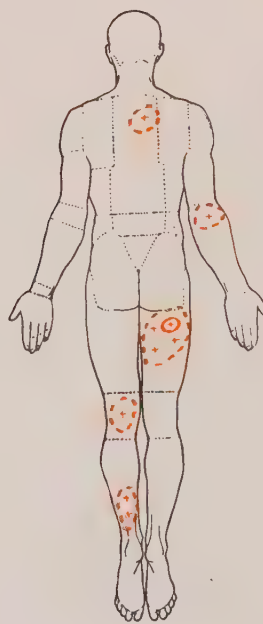
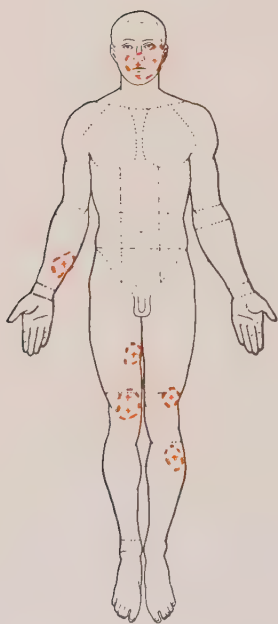
— En mars 1962, aucune nouvelle tache n'était apparue depuis l'adjonction du CIBA 1906 ;

— En novembre 1962, quelques taches deviennent peu visibles et la bactériologie est entièrement négative ;

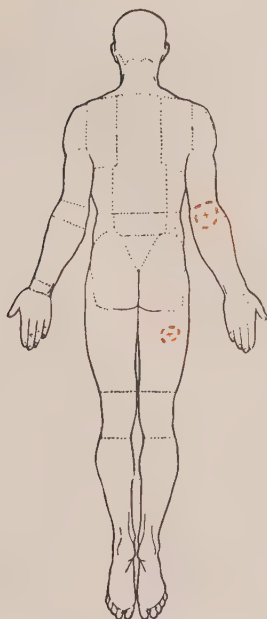
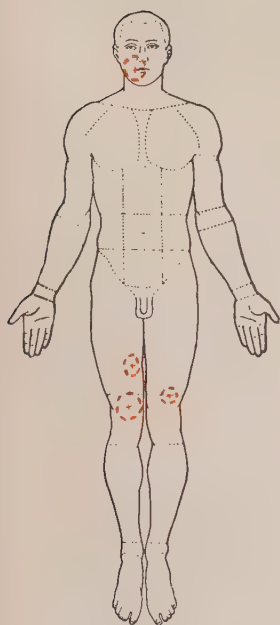
— En juillet 1963, l'ensemble des macules est peu apparent, sauf les tuberculoïdes des genoux ;



Obs. N° 1
Ex. dermatologique
Novembre 1962

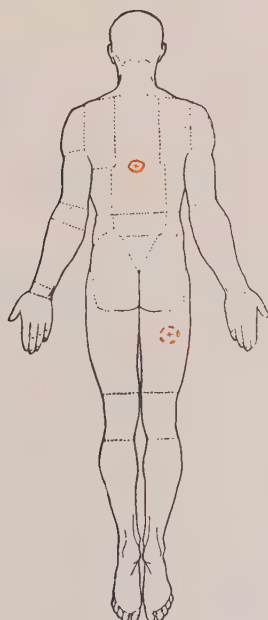
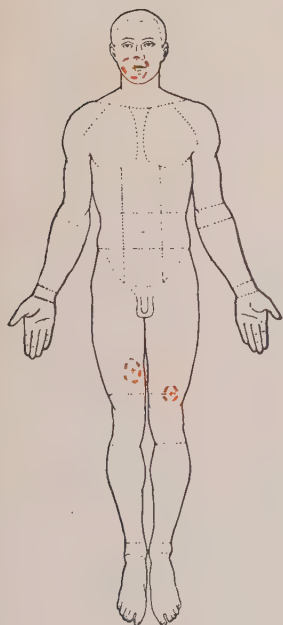


Obs. N° 1
Ex. dermatologique
Juillet 1963



Obs. N° 1

Ex. dermatologique
Mars 1964



Obs. N° 1

Ex. dermatologique
Octobre 1964

- En mars 1964, régression presque totale des macules : celles-ci sont planes et de couleur sensiblement normale, sauf une tache achromique de la cuisse gauche.

Le 16 octobre 1964 : l'enfant repart dans son village en bon état général.

Examen dermatologique : seules quelques taches restent très faiblement apparentes sur les jambes.

» neurologique : nerfs et sensibilité normaux.

« bactériologique : négatif, Mitsuda (++)).

En conclusion :

Très bon résultat chez une enfant en état de Lèpre tuberculoïde évolutive, traitée trois ans par le CIBA 1906 par voie buccale. Bonne tolérance de ce médicament.

OBSERVATION N° 2. — R. M..., 50 ans. Lèpre tuberculoïde.

Malade né en 1914, dans les antécédents duquel les contacts de Lèpre sont facilement retrouvés : une femme de son père polygame était lépreuse ainsi que sa propre sœur.

Le début de la maladie remonterait à 1926, avec l'apparition de taches sur le dos ; celles-ci furent traitées à l'indigène, c'est-à-dire par cautérisation.

Une nouvelle poussée qu'un traitement semblable ne fait qu'aggraver, amène le malade à Nden en juillet 1949. Il s'agit d'une forme tuberculoïde avec grandes macules et troubles neurologiques importants. La bactériologie est négative et le Mitsuda (+).

La malade est traité par l'Huile Iodé... mais il disparaîtra quatre ans plus tard pour ne revenir qu'en août 1960.

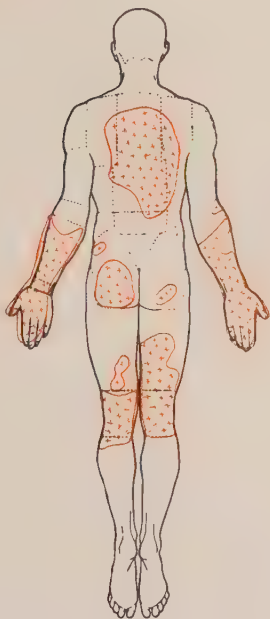
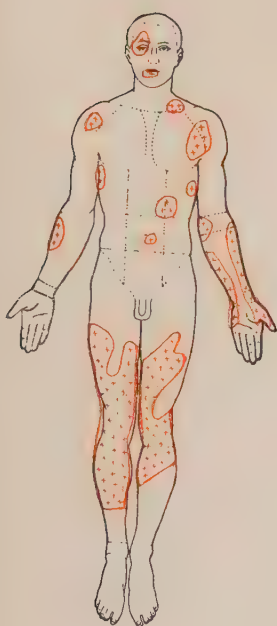
A l'entrée, en août 1960 : malade de 46 ans, chez qui on note :

Examen dermatologique : Grandes macules cuivrées, ourlées sur les bords très boursouflées au niveau du dos.

» neurologique : grandes zones d'hypo et d'anesthésie au niveau des macules, des membres supérieurs et inférieurs.

Nerfs cubitiaux épaissis et douloureux, surtout à gauche ; à la main correspondante, griffes et importante atrophie de l'éminence hypothénar.

Aux pieds : amputation du 5^e doigt gauche ; mal perforant à droite.



Obs. N° 2
Ex. dermatologique
Août 1960



Obs. N° 2
Ex. dermatologique
Décembre 1963

» bactériologique : B.H. (—)
M.N. (—) Mitsuda (+)
S.G. (—)

Traitement :

- CIBA 1906, à la dose de 3 comprimés par jour ;
- Antigénothérapie, tous les mois, six mois par an.

Résultats en décembre 1963 : à l'arrêt du traitement par le CIBA 1906.

Examen dermatologique : Macules régressives, maintenant planes et repigmentées ; certaines ne sont plus visibles.

» neurologique : Aux membres supérieurs, la sensibilité est normale ; le nerf cubital gauche devient épisodiquement un peu épaissi et douloureux.

Aux membres inférieurs, la sensibilité reste très perturbée. Pas de mal perforant.

» bactériologique : Il s'est toujours maintenu négatif sauf en décembre 1961 où il fut trouvé quelques B.H. isolés dans le suc ganglionnaire.

Le Mitsuda est (+).

En conclusion :

Nette amélioration cutanée et nerveuse de ce malade dont l'évolution s'était poursuivie 46 ans sans traitement. Bon état général.

OBSERVATION N° 3 — S. M... 22 ans. Lèpre indéterminée.

Jeune malade ayant toujours vécu dans son village où l'endémie lépreuse est très forte.

Le début de la maladie, en mars 1962, est marqué par l'apparition de taches achromiques, planes et urticariennes sur la joue, la fesse droite et le pied gauche. Le malade est traité au dispensaire de son village pour Pian, puis vient à Nden en janvier 1963.

A l'entrée : bon état général.

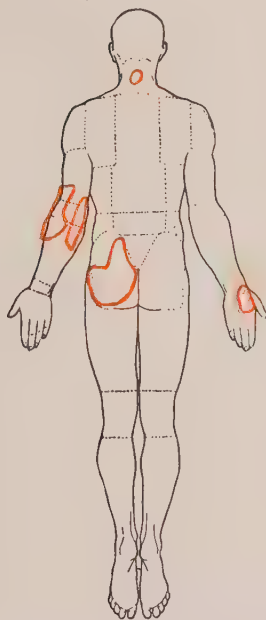
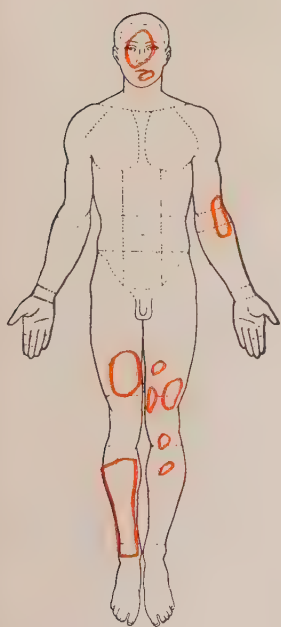
Examen dermatologique : Macules planes et hypopigmentées.

» neurologique : Zones d'hypo et d'anesthésie prédominant aux membres inférieurs.

Plaies trophiques des pieds.

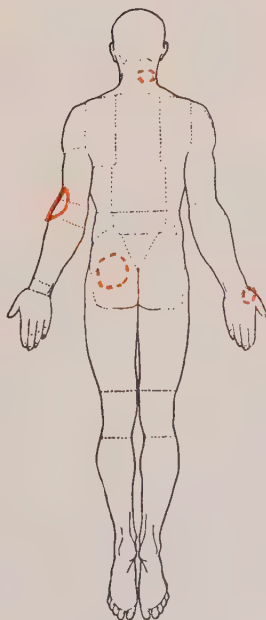
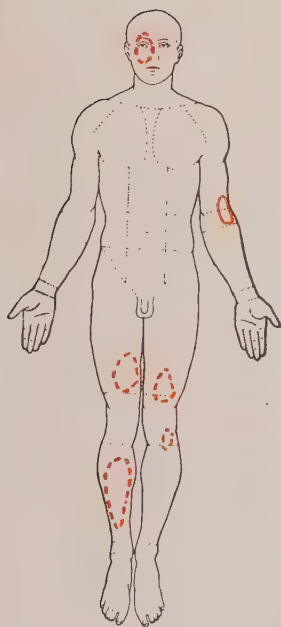
Pied gauche œdémateux et le malade accuse des fourmillements.

La palpation des nerfs est négative.



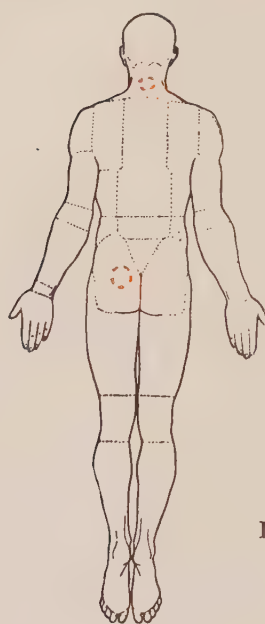
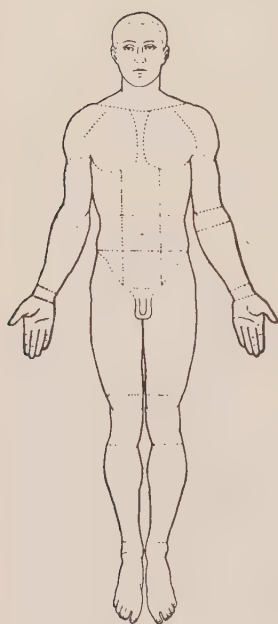
Obs. N° 3

Ex. dermatologique
Janvier 1963

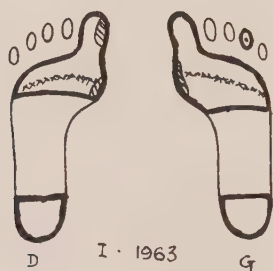


Obs. N° 3

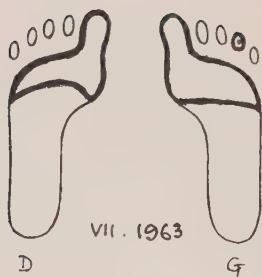
Ex. dermatologique
Mars 1964



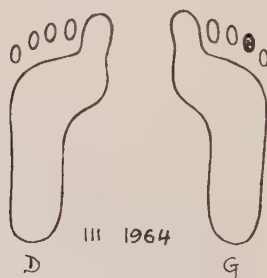
Obs. N° 3
Ex. dermatologique
Décembre 1964



I . 1963



VII . 1963



III 1964

- » bactériologique : B.N. (+) isolés.
M.N. (—) Mitsuda (—).
S.G. (—)

Traitement :

- CIBA 1906, 2 comprimés par jour le premier mois ;
3 comprimés par jour dans la suite.

Evolution.

Le malade est spécialement suivi par le service de Physiothérapie. Il est muni de souliers spéciaux sur mesure après guérison complète des plaies trophiques.

L'anesthésie des pieds régresse peu à peu. En mars 1964, la sensibilité tactile est normale ; elle demeure perturbée au mode thermique sur le dos des pieds. Le S.P.E. gauche fut trouvé épaissi en octobre 1963.

Parallèlement, les macules régressent et se repigmentent par le centre. La bactériologie est négative depuis juillet 1963.

Le 5 décembre 1964.

Examen dermatologique : seules sont encore visibles les taches du cou et de la fesse.

- » neurologique : nerfs S.P.E. normaux.
L'hypoesthésie de la plante des pieds semble variable selon les jours.
- » bactériologique : B.H. (—)
M.N. (—) Mitsuda (+).
S.G. (—)

En conclusion.

Lèpre indéterminée traitée 2 ans au CIBA 1906 par voie buccale.

On enregistre :

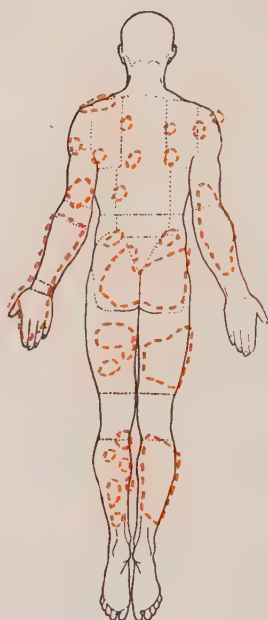
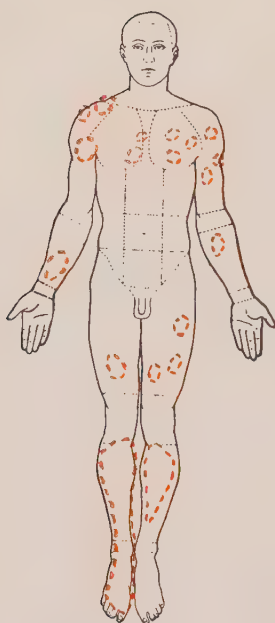
- la disparition de la presque totalité des lésions cutanées ;
— la sensibilité des pieds étant redevenue normale, le malade est l'abri des maux perforants plantaires.

OBSERVATION N° 4. — J. M..., 50 ans. Lèpre indéterminée.

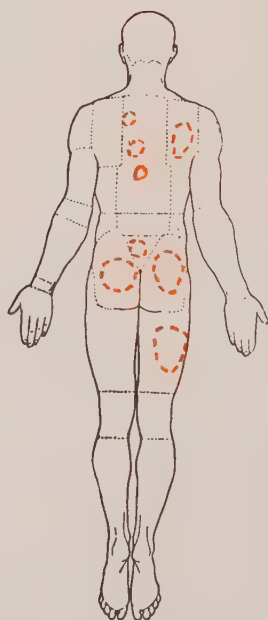
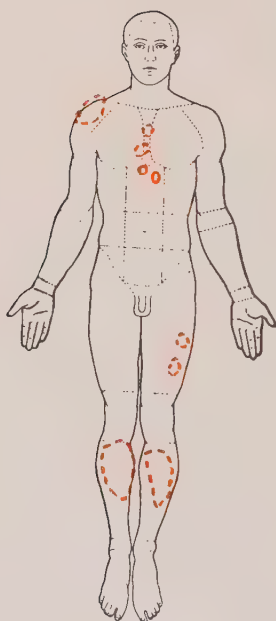
Femme de 50 ans, ayant vécu toute sa vie en contact permanent avec des lépreux : frère, sœur, puis mari.

En janvier 1961, sont apparues de petites taches sur l'avant bras droit ; restées sans traitement, elles vont se généraliser sur tout le corps et déterminent l'hospitalisation à Nden le 20 décembre 1961.

A l'entrée, il s'agit d'une Lèpre indéterminée en poussée évolutive : macules parcheminées, infiltrées et hypoesthésiques sur presque tout le corps. La bactériologie est néanmoins négative.



Obs. N° 4
Ex. dermatologique
Septembre 1963



Obs. N° 4
Ex. dermatologique
Juin 1964

La malade est traitée par la Disulone, puis au CIBA 1906 (trois comprimés par jour) à partir de septembre 1963, en raison de l'intolérance gastrique à la Disulone.

En septembre 1963.

Début du traitement par le CIBA 1906.

Examen dermatologique : Macules persistantes sur le corps mais présentant un net caractère régressif ; elles sont planes et désinfiltrées.

Lobes des oreilles normaux.

» neurologique : l'anesthésie persiste aux pieds.

» bactériologique : B.H. (—)

M.N. (—) Mitsuda (—)

S.G. (—)

Evolution.

La régression des macules continue ; cependant apparition de trois nouvelles petites macules sur la poitrine et le dos.

Le 29 juin 1964, le Mitsuda est (+).

En septembre 1964, lorsque la malade part chez elle en permission :

Examen dermatologique : taches planes, presque entièrement repigmentées.

» neurologique : hypoesthésie des deux pieds.

La sensibilité au niveau des taches est normale...

» bactériologique : négatif. Mitsuda (+).

Le CIBA 1906 est très bien supporté au point de vue digestif.

En conclusion.

Régression d'une Lèpre indéterminée en poussée évolutive et traitée un an par le CIBA 1906.

L'allergie s'est constituée après dix mois de traitement en l'absence de toute antigénothérapie.

OBSERVATION N° 5. — P. A..., 30 ans. Lèpre lépromateuse.

Malade de 26 ans à son arrivée à Nden, dans les antécédents duquel on ne retrouve que des contacts lépreux éloignés : un oncle ne vivant pas à la case.

En septembre 1959.

Apparition de taches prurigineuses sur le joue ; aucun traitement n'est fait. Le malade vient à Nden en mars 1960, à l'occasion d'une poussée lépromateuse évolutive.

A l'entrée.

Examen dermatologique : Nombreux petits nodules disséminés sur la face, le thorax, les bras et les jambes. Macule achromique du bras gauche. Infiltration de la face.

» neurologique : Oedème des mains et des pieds, mais pas d'anesthésie.

» bactériologique : Alopecie de la queue des sourcils.

B.H. (++)
M.N. (+) isolés Mitsuda (—)
S.G. (++) en globi.

Traitement :

- CIBA 1906, 2 comprimés par jour le premier mois ;
- CIBA 1906, 3 comprimés par jour dans la suite ;
- Antigénothérapie.

Evolution.

On assiste à une lente régression de la poussée lépromateuse tandis que la bactériologie s'améliore :

	Juillet 1960	Novembre 1960	Février 1961
B.H.	(+) globi	(+) isolés	(+) isolés
M.N.	(++)	(—)	(—)
S.G.	(+)	(++)	(++)
Mitsuda.....	(—)	(+)	(+)

En juin 1961.

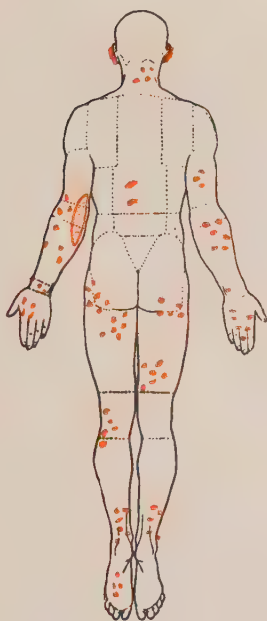
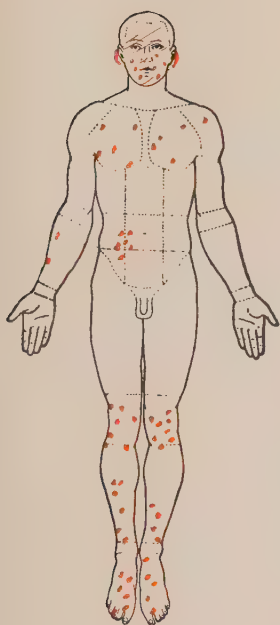
Nouvelle poussée évolutive : apparition de taches achromiques planes et diffuses sur le cou et l'épaule gauche ; de taches hyperchromiques sur le front et la face antérieure de la jambe gauche. Les lépromes de l'avant bras droit s'étendent.

Cette poussée va durer 4 mois, puis les lépromes s'affaissent peu à peu, deviennent souples et se repigmentent.

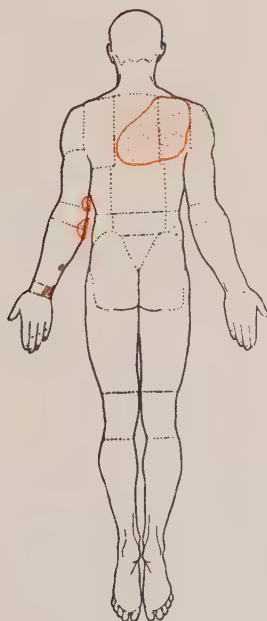
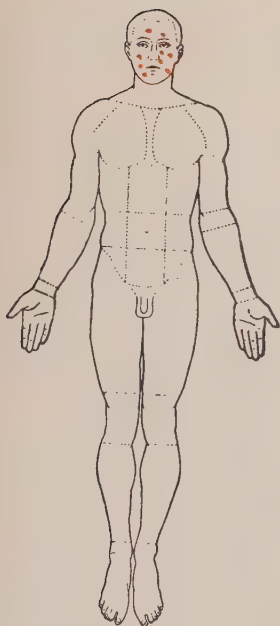
La bactériologie ne s'est pas modifiée : B.H. (+) isolés
M.N. (—)
S.G. (+)

En novembre 1961.

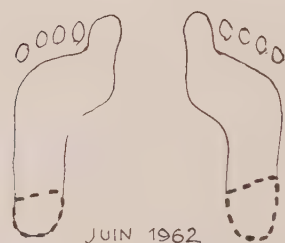
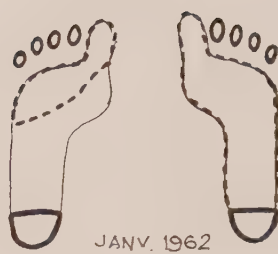
Une anesthésie s'installe progressivement aux deux pieds pour atteindre son maximum en avril 1962. La sensibilité redeviendra normale en juillet 1962 et le restera par la suite.



Obs. N° 5
Ex. dermatologique
Mars 1960



Obs. N° 5
Ex. dermatologique
Avril 1962



En juin 1962.

Arrêt du traitement par le CIBA 1906 ; le malade en a reçu 27 mois et la tolérance a été excellente. Il est alors mis au Sultirène.

Examen dermatologique : lépromes apparents sur la face.
Persistance de quelques lépromes affaissés au bras droit.
taches achromiques diffuses dans le dos.

- » neurologique : sensibilité normale.
- » bactériologique : B.H. (+) isolés
M.N. (—)
S.G. (+)

En conclusion.

Action favorable du CIBA 1906 sur deux poussées évolutives lépromateuses à prédominance cutanée ; celles-ci régressent sans laisser de séquelles dermatologiques ou nerveuses importantes.

Par ailleurs, amélioration de l'index bactériologique.

OBSERVATION N° 6. — L. O..., 16 ans, Lèpre lépromateuse.

Jeune malade arrivé à la Léproserie en septembre 1958, à l'âge de 12 ans. De nombreux contacts lépreux sont retrouvés dans sa famille : sœur, grand-père, deux tantes.

C'est en septembre 1956, que sont apparues les premières taches dans le dos. D'abord traité au village par les Sulfones mais sans amélioration, l'enfant vient finalement à Nden ; il présente alors des nodules sur la face et les membres, des macules sur tout le corps. La bactériologie est très positive.

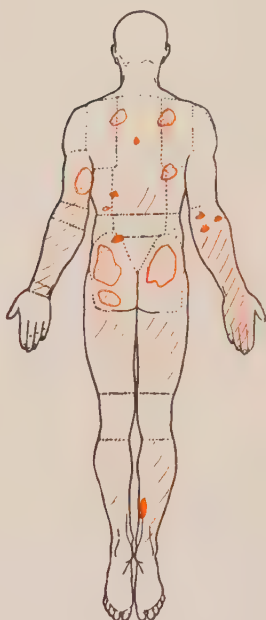
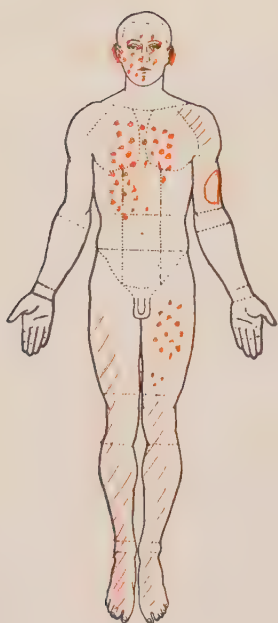
Le malade est traité par la Disulone jusqu'en juin 1959. En raison d'une poussée évolutive, la Disulone est remplacée à cette époque par le Cortancyl et l'INH injectable, ce dernier jusqu'au mois de juillet 1960.

A cette date, lorsque l'on veut reprendre la Disulone, celle-ci déclenche une réaction d'intolérance avec reprise évolutive grave sur le plan dermatologique et neurologique.

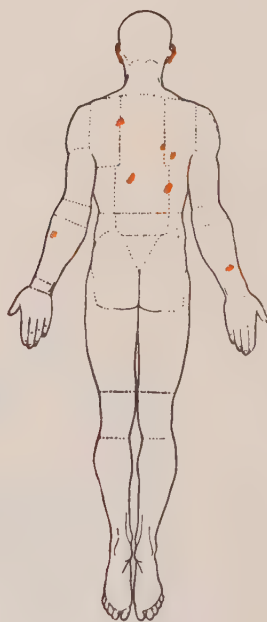
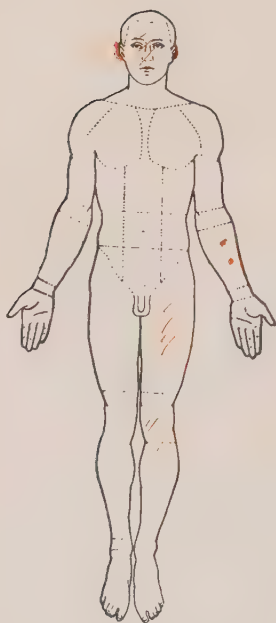
En juillet 1960, enfant en mauvais état.

Examen dermatologique : très nombreux lépromes disséminés sur tout le corps, certains étant ulcérés.

- » neurologique : sensibilité très perturbée aux membres inférieurs, le SPE droit est très épaissi et douloureux, ainsi que le tibial



Obs. N° 6
Ex. dermatologique
Février 1958



Obs. N° 6
Ex. dermatologique
Mars 1964

antérieur, rendant impossible tout mouvement de cette jambe.

Le SPE gauche est palpable et sensible.

» bactériologique : B.H. (—)
M.N. (—)
S.G. (—)

Le malade est alors mis au CIBA 1906 : 3 comprimés par jour. De plus, les névrites sont traitées par injection locale d'Hydrocortisone et immobilisation plâtrée.

Evolution.

Les lépromes vont peu à peu se cicatriser, se désinfiltrer et s'effacer ; en mai 1961, la poussée lépromateuse sera complètement jugulée.

L'évolution sur le plan neurologique va être plus longue :

- Le SPE gauche reste épaissi, légèrement douloureux, jusqu'en avril 1962. Mais les tests des muscles correspondants ont toujours été normaux ;
- Le SPE droit est très épaissi et douloureux. Les tests musculaires de cette jambe, fortement perturbés au début, s'améliorent progressivement :

	Déc. 61	Jan. 62	Juil. 62	Avril 63	Nov. 63
Jambier antérieur .	0	1/2	3	2	4
Extenseur commun.	0	1/2	1	2	2
Extenseur du I. . .	0	1/2	2	1	2
Péroniers	2	2	3	4	4

A partir de novembre 1963, les tests musculaires de la jambe droite ne varieront plus ; le SPE est normal. La poussée de névrite est terminée.

Parallèlement, le steppage du pied régresse.

La bactériologie s'est maintenue négative pendant la poussée, sauf quelques B.H. isolés trouvés au niveau d'un léprome en octobre 1960.

En janvier 1964.

Le malade recevant du CIBA 1906, depuis 2 ans et demi, ce traitement est alors remplacé par la Dapsone.

Examen dermatologique : persistance de quelques lépromes au bras et au dos.

» neurologique : la sensibilité est normale.
Les nerfs redeviennent de temps à autre durs et épaissis, mais passagèrement.

» bactériologique : négatif.
Le pied droit ne steppe plus.

En conclusion.

Action certaine du CIBA 1906 ingérable sur une Lèpre lépromateuse en poussée évolutive grave provoquée par une intolérance aux Sulfones :

— affaissement et disparition sans cicatrice notable de la plupart des lépromes,

— régression presque complète de la paralysie des muscles de la jambe droite ; pas de séquelle motrice.

Le CIBA 1906 a été très bien supporté pendant toute la durée du traitement.

B. — CIBA 1906 ADMINISTRÉ SOUS SA FORME INJECTABLE

Nos malades n'ayant reçu que du CIBA 1906 injectable sont peu nombreux ; nous en verrons les causes — intolérance locale principalement — dans le chapitre suivant.

Ils se répartissent ainsi :

Deux tuberculoïdes traités respectivement huit mois et vingt mois (observations N^{os} 7 et 8).

Un indéterminé, huit mois de traitement (observation N^o 9).

Un lépromateux, trois mois de traitement (observation N^o 10).

OBSERVATION N^o 7. — S. H..., 48 ans, Lèpre tuberculoïde.

Malade originaire d'Espagne, travaillant en France comme ouvrier agricole depuis 1936. On ne retrouve aucun contact lépreux, mais sa profession même l'a amené à cohabiter avec des compagnons venus de continents d'endémie lépreuse.

Le début de la maladie remonte à 1955 : apparition de plaies torpides aux jambes. Mais un diagnostic et un traitement ne sont faits qu'en 1957 (séjour à La Valbonne).

Le malade est adressé à la clinique du Saint-Rédempteur le 13 novembre 1962.

A l'entrée, malade de 47 ans en mauvais état général, poids : 42 kg.

Examen dermatologique : à la face, peau atrophique et ridée. Cicatrices blanches et taches pigmentées sur les jambes et le dos des pieds. Rhino-pharyngite persistante depuis 1955.

» neurologique : Thermoanalgésie complète.
— membres supérieurs : 2/3 inférieur,
— membres inférieurs : 1/3 inférieur.
Nerfs cubitiaux droit et gauche perçus de la grosseur d'un petit crayon, réguliers.
Griffe cubitale à droite.
Importante atrophie des éminences thé-nar et hypothénar.
Effondrement de la cloison nasale ; atrophie de l'aile gauche du nez.

» bactériologique : M.N. (—)

Traitement.

Le malade est mis au CIBA 1906, 3 comprimés par jour ; mais en raison de brûlures d'estomac rapidement survenues chez cet ancien gastrectomisé, on passe après quelques jours au CIBA 1906 injectable :

- 0,50 g par jour pendant 8 jours ;
- 0,28 g par jour ensuite.

Evolution.

Malade en meilleur état général, bon appétit.

L'anémie est traitée par la vitamine B 12, le fer et les extraits gastriques. Le taux d'Hémoglobine est à 80 % le 21 mai ; il remonte à 90 % le 18 juin.

En juin, le traitement est ramené à 0,20 g par jour de CIBA 1906.

Le 2 juillet 1963, le malade part à La Valbonne.

En conclusion.

Lèpre tuberculøide traitée 8 mois par le CIBA 1906 injectable.
Bonne stabilisation, sans tendance évolutive.

Amélioration de l'état général.

Injections bien supportées.

OBSERVATION n° 8. — F. D..., 73 ans, Lèpre tuberculoïde.

Français ayant longtemps séjourné en Amérique Latine, puis à Madagascar où a eu lieu la contamination en 1941 par l'intermédiaire d'un cuisinier lépreux.

Le début de la maladie, en 1943, a été marqué par des macules hypoesthésiques sur les fesses puis l'abdomen.

Le diagnostic n'est fait qu'en 1945 lors de l'apparition de nodules sur le front et les joues.

Le malade a reçu successivement :

— Asiaticoïde de 1945 à 1949, sans succès ;

— Cimédone (300 mg par jour), qui déclenche une poussée réactionnelle.

Grâce à l'hospitalisation à la Léproserie de Manankavaly et aux Sulfones administrés à dose modérée, les lésions nodulaires se résorbent et disparaissent.

A l'entrée, à la clinique du Saint-Rédempteur, le 11 décembre 1962.

Le malade est en bon état général, poids : 80 kg.

Examen dermatologique : négatif.

» neurologique : Thermoanalgésie diffuse, sans modification des nerfs.

Atrophie des éminences hypothénars avec télescopage et déviation en dehors des auriculaires.

Eléphantiasis du membre inférieur gauche, ulcération traumatique du pied.

» bactériologique : M.N. (—)

Mitsuda (—)

Traitement.

— CIBA 1906 injectable, 0,20 g par jour ;

— Antigénothérapie.

Evolution.

La quatrième injection d'Antigène Marianum provoque une réaction uniquement locale : nodule hypodermique de 15 mm de diamètre au centre duquel une petite ulcération suintante.

Une biopsie de ce nodule montre :

« Aspect d'une réaction hyperergique avec caractères intermédiaires entre une réaction lépromateuse et un virage vers une forme tuberculoïde. »

Le traitement par le CIBA 1906 est interrompu le 28 août 1963 en raison d'une hospitalisation pour cataracte ; les suites opératoires sont bonnes. Il sera repris le 7 janvier 1964, aux mêmes doses.

Le malade se plaint de poussées fébriles qui rétrocedent bien à la Nivaquine ainsi que de vertiges d'origine visuelle probable.

Sensation de nez bouché accompagnée de croûtes et d'un épistaxis, le prélèvement du mucus nasal est négatif.

Prise de poids de 4 kg.

Le 26 décembre 1964, arrêt du traitement par le CIBA 1906.

Conclusion.

Lèpre tuberculoïde non évolutive.

Le traitement par le CIBA 1906 injectable a été bien supporté pendant 20 mois, en deux séries séparées par un repos de 4 mois.

Le malade va bien, bon appétit.

OBSERVATION N° 9, — R. G..., 24 ans, Lèpre indéterminée.

Martiniquais, né en 1941, et venu travailler en France comme maçon depuis 1963.

Aucun contact lépreux précis ne peut être retrouvé.

Le début de la maladie s'est manifesté en janvier 1964 par l'apparition :

- de plaques dépigmentées, parfois prurigineuses, siégeant au dos, flancs, thorax et membres inférieurs ;
- d'œdème des pieds, puis des mains et du visage, prédominant à la lèvre supérieure. Il est accompagné de sensations de brûlures et d'engourdissement, et d'une diminution de la force des mains.

En mars 1964.

Le malade rentre à la clinique du Saint-Rédempteur.

Adulte jeune, en bon état général.

Examen dermatologique : plaques hypopigmentées, de 2 à 5 cm de diamètre en moyenne. Certaines sont confluentes ou ont une bordure légèrement saillante :

- œdème du visage : lèvres et paupières surtout ;
- œdème des membres jusqu'au genoux et aux coudes.

Zones hyperpigmentées sur le front et les jambes.

- » neurologique : hypoesthésie des quatre membres, prédominante au mode thermique.
Hypertrophie des nerfs cubitaux, SPE droit et gauche.
L'E.M.G. montre un tracé d'atrophie neurogène dans le territoire des nerfs cubitaux.
- » bactériologique : M.N. (—)
Mitsuda (—) à deux reprises.
La biopsie montre un aspect de Lèpre tuberculoïde.

Par ailleurs : V.S. = 42 %
B.W. (+) Kline (++++)

Traitement.

Le malade a reçu antérieurement de l'adjuvant de Freud.

On lui donne du Sultirène puis il est mis au CIBA 1906 injectable : 0,20 g par jour.

Evolution.

Les taches perdent leur bordure saillante et se repigmentent par le centre.

Les nerfs cubitaux régressent ; ils ne sont plus perçus le 13 octobre 1964. Seul le troisième inter-osseux gauche reste légèrement atrophié.

Une intradermoréaction faite le 8 décembre à l'Antigène Marianum provoque une forte réaction que l'on biopsie : « Aspect de Lèpre tuberculoïde, absence de B.H. ».

Le 2 février 1965, le Mitsuda est toujours négatif.

Le 5 mars 1965.

Le CIBA 1906 injectable est arrêté, en raison d'une induration douloureuse de la fesse. Le malade est mis à 2 comprimés de Cimédone par jour.

Examen dermatologique : macules hypopigmentées peu visibles, nette repigmentation.
L'œdème a disparu.

- » neurologique : nerfs normaux.

En conclusion.

Lèpre indéterminée traitée 8 mois par le CIBA 1906 injectable ; bonne tolérance générale, mauvaise résorption locale.

Amélioration sur le plan dermatologique et neurologique.

Malade en très bon état général, a pris 5 kg. V.S. = 10 %.

OBSERVATION N° 10. — R. M..., 32 ans, Lèpre lépromateuse.

Malade diagnostiqué et traité depuis 1949.

Le CIBA 1906 est essayé dans un but très précis : la cicatrisation d'une plaie opératoire et d'un mal perforant plantaire.

Au début du traitement, on note :

- faciès léontiasique,
- paralysie cubitale bilatérale,
- et surtout, l'anesthésie totale des pieds, avec maux perforants plantaires, ayant nécessité l'amputation du pied droit au niveau de l'interligne de Chopart.

La cicatrisation du moignon est mauvaise ; des bourgeons désunissent les lèvres de la plaie.

A gauche, le trajet fistuleux du mal perforant conduit jusqu'au troisième métatarsien.

Le 12 juin.

Le malade est mis au CIBA 1906 injectable : 0,20 g par jour.

Evolution.

Au niveau du moignon, l'amélioration est rapide ; la cicatrisation est complète le 27 juillet.

Par contre, le mal perforant s'élargit ; on augmente donc le traitement à 0,28 g par jour le 10 juillet. A la fin du mois, il se déterge un peu et coule moins.

Le 4 septembre.

Moignon droit en bon état, bien cicatrisé.

Le mal perforant gauche est toujours profond de 1,5 cm environ, sans évolution.

On arrête le traitement par le CIBA 1906 injectable.

Conclusion.

Action certaine et rapide sur la plaie d'amputation.

Aucune action sur le mal perforant plantaire.

C. — CIBA 1906 ADMINISTRÉ SOUS FORMES INGÉRABLE ET INJECTABLE

Les malades traités par le CIBA 1906 sous ses deux formes et dont nous avons retenu les observations, sont au nombre de douze.

La plupart d'entre eux, sauf deux, ont reçu un traitement d'attaque par le CIBA 1906 injectable ; celui-ci a été remplacé par la forme ingérable après deux à sept mois selon les sujets.

Dans ce groupe, nous rencontrons :

Deux formes tuberculoïdes, dont une en poussée lépromateuse.

Trois formes indéterminées.

Sept formes lépromateuses, dont quatre présentant une évolution grave.

OBSERVATION N° 11. — C. B..., 30 ans, Lèpre tuberculoïde majeure.

Malade de 30 ans ; contact lépreux retrouvé dans sa famille : un frère de même père, un cousin.

En février 1964, après un accouchement, apparition d'une tache sur le nez, accompagnée d'infiltration de la face.

La malade vient à Nden au mois de mai.

A l'entrée.

Examen dermatologique : tache de la face boursouflée, papuleuse, très infiltrée.

Nodules du lobe des oreilles.

Macules cuivrées, à bord net, sur les jambes.

» neurologique : sensibilité normale sauf les taches qui sont anesthésiques.

Alopecie de la queue des sourcils.

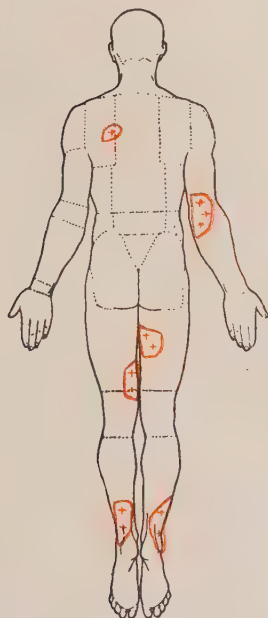
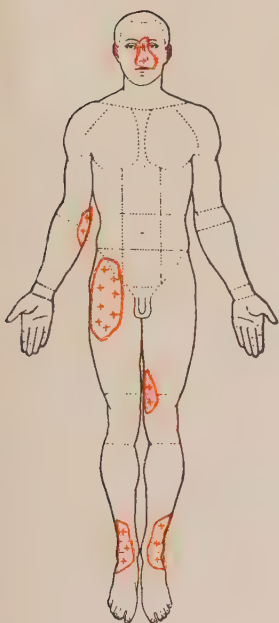
Fourmillement et œdème des pieds ; plaie trophique du cinquième doigt du pied gauche.

Hypoesthésie de l'œil gauche.

» bactériologique : B.H. (—)

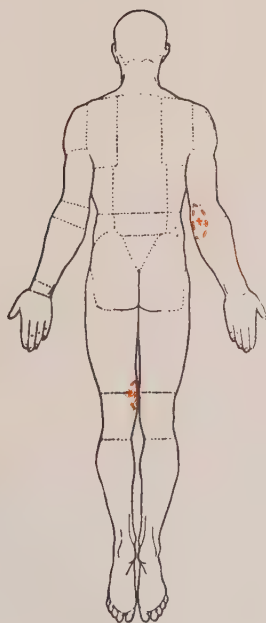
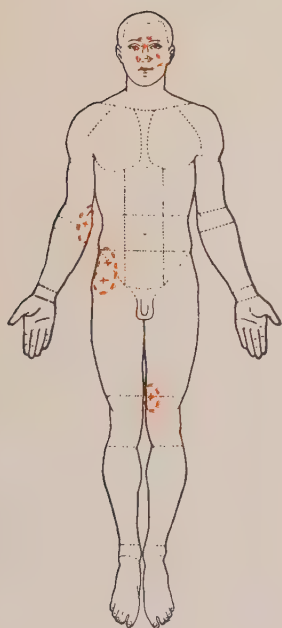
M.N. (—) Mitsuda (+)

S.G. (—)



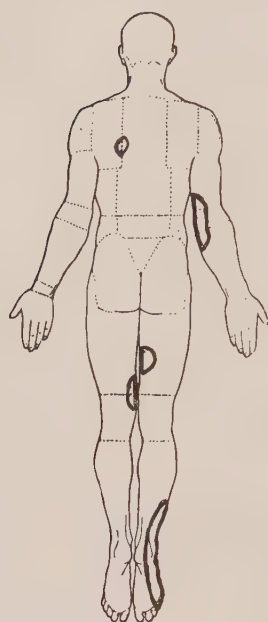
Obs. N° 11

Ex. dermatologique
Mai 1964

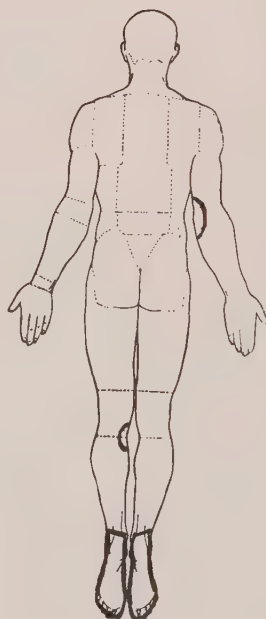
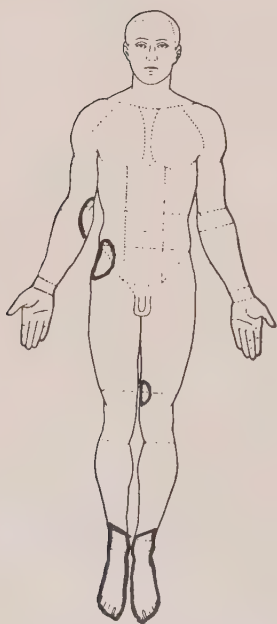


Obs. N° 11

Ex. dermatologique
Décembre 1964



Obs. N° 11
Ex. neurologique
Mai 1964



Obs. N° 11
Ex. neurologique
Décembre 1964

Traitement.

CIBA 1906 injectable : 0,28 g par jour pendant 2 mois, puis 3 comprimés par jour à partir de juillet 1964.

Evolution.

La tache de la figure se désinfiltre lentement et régresse en surface.

Mais à partir de juillet 1964, installation rapide de l'anesthésie des membres inférieurs : les nerfs SPE deviennent sensibles au niveau des chevilles ; 2 mois plus tard, ils sont épaissis et douloureux.

Anesthésie des deux talons ; plaie vésiculaire de la face externe du pied gauche.

La bactériologie se positive : B.H. (+) isolés
M.N. (+) isolés
S.G. (—)

Le 21 novembre, la tache de la figure prenant une tendance évolutive, la Cortisone est rajoutée au traitement.

Le 4 décembre 1964, la malade va bien.

Examen dermatologique : Tache de la figure désinfiltrée, sauf au niveau de la lèvre supérieure.

Quelques macules planes, hypopigmentées persistent sur les membres.

» neurologique : anesthésie des deux pieds.

Nerf SPE gauche épaissi, non douloureux.

Anesthésie des taches, sauf celle de la figure.

Sensibilité normale de l'œil gauche.

» bactériologique : B.H. (+) amas

M.N. (—) Mitsuda (+)

S.G. (—)

En conclusion.

Lèpre tuberculoïde traitée deux mois au CIBA 1906 injectable et cinq mois par voie buccale.

Amélioration que le plan dermatologique ; mais installation d'une anesthésie aux deux pieds.

OBSERVATION N° 12. — P. C..., 30 ans. Lèpre tuberculoïde en poussée lépromateuse.

Malade né en 1933, en Calabre, pays où il a toujours vécu jusqu'en 1947. A cette époque, il vient en France et vit pendant 5 ans dans des baraquements de chantier, avec des légionnaires et des ouvriers

originaires d'Indochine ou d'Afrique du Nord ; c'est la seule notion de contact lépreux possible que l'on puisse retenir.

En 1956, des lésions nodulaires sont apparues sur les bras et les jambes, parfois ulcérées ou déprimées en leur centre. Elles se sont étendues peu à peu sur tout le corps, et c'est la biopsie, faite à Strasbourg en 1958, qui affirme le diagnostic de maladie de Hansen.

Le 22 juillet 1958.

Le malade rentre à la Clinique du Saint-Rédempteur.

Examen dermatologique : Petits nodules sur tout le corps.

Lépromes ulcérés à la face postérieure de la jambe droite.

» neurologique : Thermo-analgésir marquée des quatre membres.

La palpation des nerfs est négative mais le malade accuse des douleurs vives dans les membres inférieurs.

» bactériologique : Mitsuda (—).

La biopsie montre une forme lépromateuse pure.

Traitement :

— CIBA 1906, 3 comprimés par jour ;

— Antigénothérapie.

Evolution.

Les lésions se désinfilrent et cicatrisent ; en septembre 1959, elles ne sont plus représentées que par des taches pigmentées, déprimées et indurées.

La biopsie montre l'évolution très discrète vers le type « aspect de Lèpre noueuse, plutôt tuberculoïde ».

Le malade repart chez lui, devant continuer son traitement : 3 comprimés par jour de CIBA 1906.

Conclusion :

Bonne action sur la cicatrisation et l'affaissement des lépromes chez ce malade encore jamais traité.

Le 7 août 1962.

Le malade est revu ; il a suivi très irrégulièrement son traitement depuis un an.

Bon état général, mais présence de quelques lépromes non affaissés ; l'un est ulcéré à l'avant-bras gauche.

La biopsie montre un aspect de Lèpre lépromateuse évolutive, avec cellules de Virchow et de très nombreux bacilles de Hansen en globi.

Le traitement est repris à domicile par le CIBA 1906 : 3 comprimés par jour.

Le 30 octobre 1962.

Le malade fait un deuxième séjour à la Clinique du Saint-Rédempteur.

Examen dermatologique : Très nombreux lépromes siégeant surtout sur les membres et la face postérieure du tronc ; beaucoup sont ulcérés.

» neurologique : Nerf cubital gauche gros et mou.

» bactériologique : M.N. (+ + +).

Mitsuda (—).

La biopsie montre une légère amélioration « globi en voie de fragmentation et bacilles parfois granuleux ».

Traitement :

— CIBA 1906 injectable, 0,50 g par jour ;

— Antigénothérapie le 2 avril, 7 mai et 21 mai 1963.

Evolution :

Les nodules se désinfilrent rapidement et s'épidermisent aux membres supérieurs. Le 7 mai, ils sont entièrement cicatrisés et vont remarquablement s'assouplir par la suite.

Le mucus nasal devient moins riche en bacilles ; il est négatif le 21 mai.

Le traitement est ramené à 0,20 g par jour de CIBA 1906 injectable.

Conclusion.

Action excellente et égale du CIBA 1906, comprimés et injection, sur deux poussées lépromateuses successives survenues chez ce malade indocile.

Très bon résultat dermatologique ; négativation de la bactériologie.

OBSERVATION N° 13. — P. M..., 24 ans. Lèpre indéterminée.

Jeune malade de 22 ans, ancien pianique, vivant habituellement avec un camarade lépreux.

Début de la maladie en 1961 : apparition de taches planes et achromiques sur les bras et les jambes. La survenue de maux perforants

plantaires décide le malade à se soigner en juillet 1963 (Disulone à domicile), mais ce n'est que le 17 décembre qu'il arrive à Nden.

A l'entrée, très bon état général.

Examen dermatologique : Grandes macules planes, hypochromiques et confluentes ; début de résolution par le centre avec repigmentation. Nodules à la face postérieure du bras droit.

» neurologique : Sensibilité tactile peu perturbée. Thermo-analgésie des avant-bras et de la totalité des membres inférieurs. Atrophie des éminences Thénars ; fonte des inter osseux. Plaies et mutilations aux mains et aux pieds. Les deux nerfs cubitaux (surtout à gauche) sont épaissis, durs et douloureux au toucher.

» bactériologique : B.H. (—).
M.N. (—) Mitsuda (+).
S.G. (+) isolés.

Traitement :

— CIBA 1906 injectable, 0,42 g par jour pendant 3 semaines, puis 0,28 g par jour ;

— Antigénothérapie.

Evolution :

La résolution des macules se poursuit ; nette repigmentation sur les bras et les jambes.

Les névrites cubitales régressent et les plaies des mains cicatrisent.

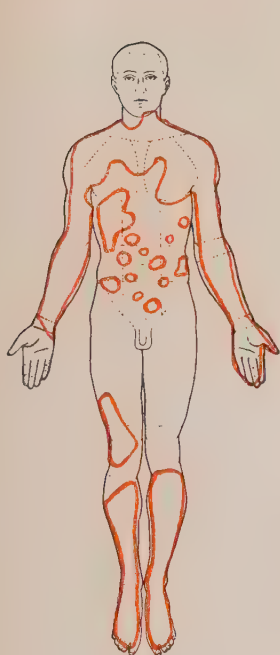
Le port de souliers spéciaux a permis la cicatrisation des maux perforants plantaires, à l'exception de celui siégeant à la tête du premier métatarsien gauche ; il faut procéder à l'amputation du doigt correspondant.

En raison de la mauvaise tolérance locale (huilome aseptique fistulisé) le traitement est ramené à 0,20 g par jour, puis, en juillet, à 3 comprimés par jour.

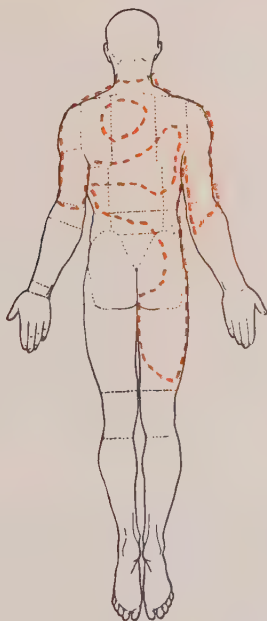
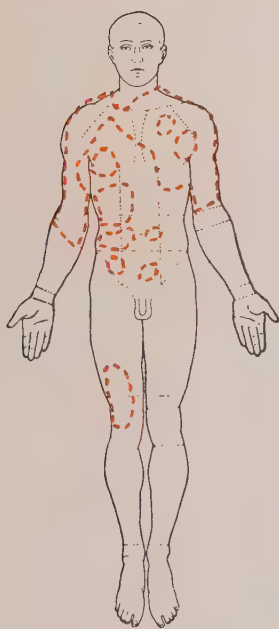
Le 3 décembre 1964.

Le malade, toujours en bon état général, a repris son travail à mi-temps au chantier de la Léproserie.

Examen dermatologique : Les taches ne sont plus visibles sur les membres. Elles sont peu apparentes, repigmentées, sur le dos.



Obs. N° 13
Ex. dermatologique
Décembre 1963



Obs. N° 13
Ex. dermatologique
Mars 1964

- » neurologique : Nerf cubital droit légèrement épaissi,
sensible au toucher.
Hypo-esthésie des mains et du pied
gauche.
- » bactériologique : B.H. (—).
M.N. (—) Mitsuda (+).
S.G. (—).

En conclusion.

Lèpre indéterminée, traitée 6 mois par le CIBA 1906 injectable et 5 mois par voie buccale.

Evolution favorable des macules.

Les névrites cubitales sont stoppées.

Bonne cicatrisation des plaies.

OBSERVATION N° 14. — J. N..., 23 ans. Lèpre indéterminée.

Jeune malade de 22 ans, évoluant depuis 3 ans sans traitement ; aucun contact lépreux n'est retrouvé dans sa famille.

En 1962, installation d'une anesthésie du pied droit suivie, en 1963, de plaies qui ne cicatrisent pas ; à la même époque, apparition d'une tache achromique sur l'épaule droite.

Le malade entre à Nden le 3 décembre 1963.

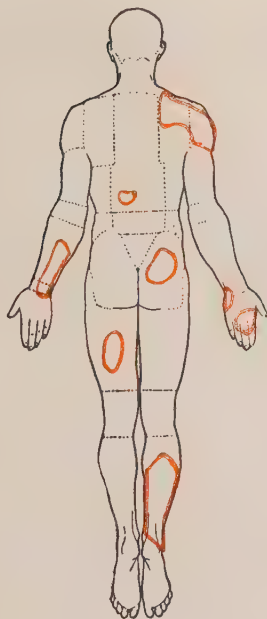
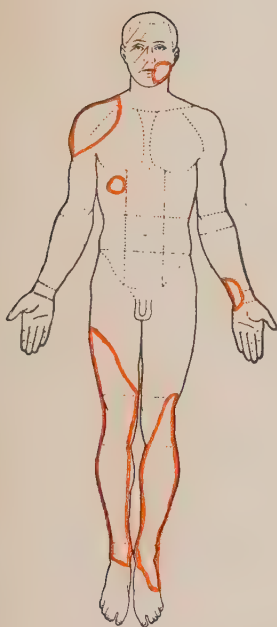
Examen dermatologique : Grandes macules achromiques, à bord net ; début de résolution par le centre.
Légère infiltration de la face.

- » neurologique : A la jambe droite : anesthésie, œdème et fourmillement du pied.
Paralysie des muscles des loges antérieure et antéro-externe.
Mal perforant malsain à la tête du 5^e métatarsien.
Alopecie de la queue des sourcils.

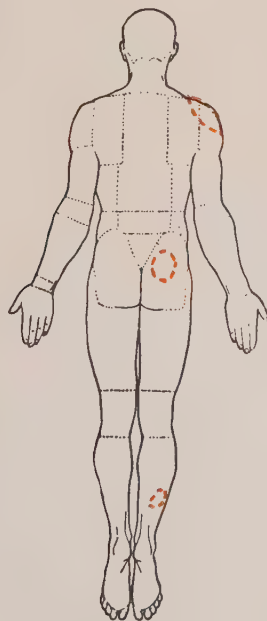
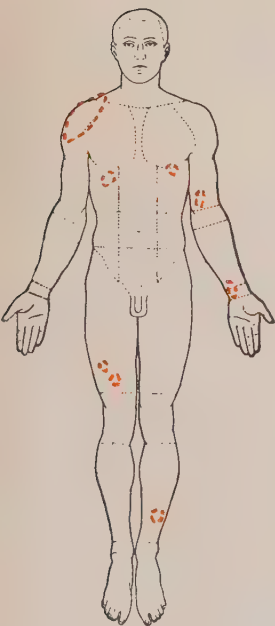
- » bactériologique : B.H. (+) isolés.
M.N. (—) Mitsuda (+).
S.G. (—)

Traitement :

- CIBA 1906 injectable ;
- 0,42 g par jour pendant 3 semaines ;
- 0,28 g par jour ensuite ;
- Antigénothérapie ;



Obs. N° 14
Ex. dermatologique
Décembre 1963



Obs. N° 14
Ex. dermatologique
Décembre 1964

— Curetage du mal perforant et repos absolu jusqu'à la cicatrisation obtenue en 3 semaines.

Evolution.

La résolution des macules se poursuit ; la majorité d'entre elles sont repigmentées dès mars 1964.

L'anesthésie et la paralysie de la jambe droite persistent, les tests musculaires faits en janvier 1964 ne varieront pas :

Jambier postérieur	4
Jambier antérieur	2
Releveur du I	1/4
Releveur commun	0
Péroniers latéraux	0

On adapte donc un appareil « stop-drop » pour pallier le step-page. Le S.P.E. droit reste épaissi mais non douloureux.

En juillet 1964, le malade est mis au CIBA 1906 par voie buccale : 3 comprimés par jour.

Le 24 septembre, rechute du mal perforant du pied droit ; traité par antibiotiques et plâtre fenêtré, il sera complètement fermé le 9 novembre.

Le 3 décembre 1964.

Examen dermatologique : Taches peu apparentes.

» neurologique : Sensibilité normale au niveau des taches.
Anesthésie et steppage du pied droit.

» bactériologique : B.H. (—)
M.N. (—) Mitsuda (+)
S.G. (—)

En conclusion.

Bonne action du traitement par le CIBA 1906 pendant onze mois sur la résolution des macules et la cicatrisation d'un mal perforant plantaire.

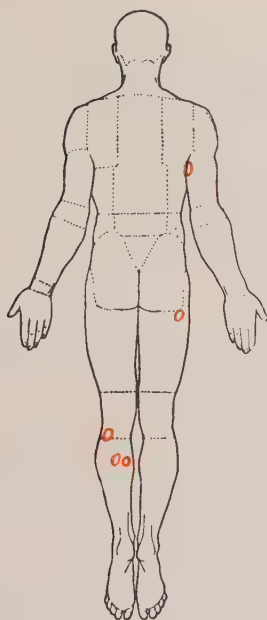
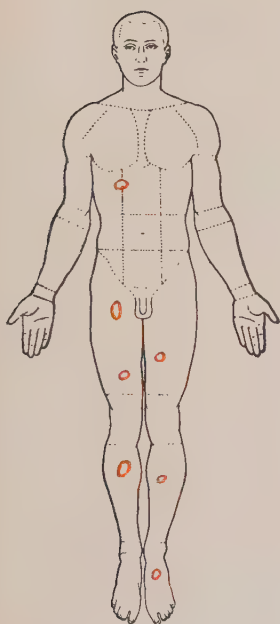
Aucune régression de la paralysie du membre inférieur droit.

OBSERVATION N° 15. — S. E..., 14 ans, Lèpre indéterminée.

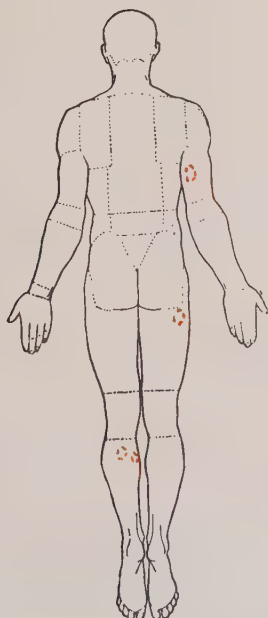
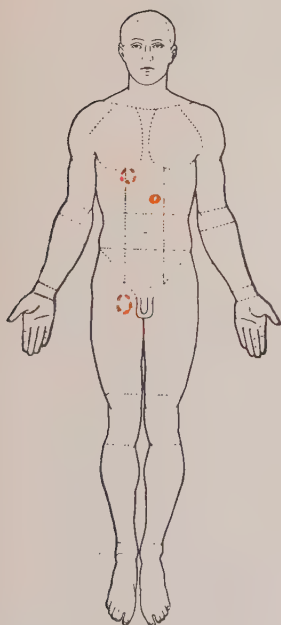
Jeune garçon de 13 ans dont le père, lépreux, vit à la case sans traitement ; sa mère, lépreuse elle aussi, est hospitalisée à Nden.

Les premiers signes sont apparus en janvier 1962 : tache achromique sur la jambe droite, remarquée par l'enfant lui-même. Aucun traitement n'est fait.

Ce n'est qu'au mois de novembre 1963, que les macules se multipliant, l'enfant est envoyé à Nden par son école.



Obs. N° 15
Ex. dermatologique
Novembre 1963



Obs. N° 15
Ex. dermatologique
Décembre 1964

A l'entrée.

Enfant bien développé, ne se plaint de rien.

Examen dermatologique : Taches hypochromiques en nombre réduit.

» neurologique : Hypoesthésie des membres inférieurs, surtout à droite. Nerf S.P.E. droit épaissi mais non douloureux. La peau des jambes est lisse.

» bactériologique : B.H. (—)
M.N. (—) Mitsuda (+)
S.G. (+) isolés.

Traitement.

— CIBA 1906 injectable : 0,20 g par jour pendant trois semaines puis 0,17 g par jour.

— Antigénothérapie.

Evolution.

Résolution progressive et disparition des taches des jambes ; en février 1964, trois nouvelles sont apparues sur le thorax.

En juin 1964, incision d'un abcès de la fesse provoqué par la rétention du CIBA 1906 injectable ; pas de fièvre, douleur peu importante : il s'agit donc d'un huilome plus que d'un abcès ; bonne cicatrisation.

Le malade est alors traité par voie buccale : 3 comprimés par jour.

Le 5 décembre 1964.

Quelques taches hypopigmentées persistent.

Sensibilité entièrement normale.

Bactériologie négative. Mitsuda (++).

En conclusion.

Evolution favorable. L'enfant reste en très bon état général, grandit et grossit bien.

OBSERVATION N° 16. — A. F..., 40 ans, Lèpre lépromateuse.

Français né en 1925, mais qui vit depuis 1948 en Extrême Orient et en Afrique du Nord.

En 1959, installation d'une rhinite chronique et de plaies aux deux jambes qui ne cicatrisent pas. Une photo prise à cette époque montre l'épilation des sourcils et un faciès léonin débutant.

Le diagnostic de maladie de Hansen est fait en août 1962.

A l'entrée à la clinique, le 15 octobre 1962.

Examen dermatologique : faciès léonin typique.

Vastes placards de lépromes érythémateux sur presque tout le corps. Nodules à la face antérieure des cuisses.

» neurologique : Nerfs cubitaux et cruraux légèrement augmentés de volume, mais réguliers. Ulcération de la plante du pied droit au niveau du 1^{er} espace inter-osseux.

» bactériologique : M.N. (++++)
Mitsuda (—)

Biopsie : « Aspect de Lèpre lépromateuse avec cellules de Virchow, et bacilles de Hansen très nombreux, en globi. »

Traitement.

— CIBA 1906 injectable : 0,33 g par jour.

— Antigène Marianum le 8 mai, 4 juin et 2 juillet 1963.

Evolution.

Très favorable des lépromes du visage qui se ramollissent et s'affaissent. La peau du thorax se désinfiltre. La rhinite et l'acné conjonctive régressent.

Les nerfs cubitaux restent hypertrophiés, mais sans atteinte des inter osseux ; l'ulcération du pied est en voie de cicatrisation.

Le mucus nasal ne contient plus de B.H. à partir de mai 1963 ; la biopsie d'un léprome montre « une Lèpre lépromateuse en voie de régression (B.H. en globi et dispersés) ».

Bon état général du malade qui prend du poids.

Le 4 juin le CIBA 1906 injectable a été remplacé par la forme ingérable à la dose de trois comprimés par jour. Passagèrement du Sultirène et de la Disulone ont aussi été donnés.

Le 7 janvier 1964.

Apparition de nodules sur les bras, marquant le début d'une poussée réactionnelle.

Malgré l'adjonction de Corticoïdes au traitement, les nodules vont se généraliser et s'ulcérer sur les membres.

Névralgie des cubitaux.

La température oscille entre 38° et 39°5, de type inversé.

Le CIBA 1906 et la Disulone ont été arrêtés du 27 février au 3 mars.

Les plaies sont en bonne voie de cicatrisation le 19 mars, sauf les ulcérations du palais et de la luvette.

A la même date :

— M.N. (++) B.H. granuleux ;

— Biopsie : « quelques globi condensés mais pas de B.H. libres. »

La constitution des mains de type simiesque est la rançon de cette poussée.

Le 28 avril 1964.

Nouvelle poussée lépromateuse sur les mains et le cou ; conjonctivite bilatérale.

Le malade reçoit : CIBA 1906 en comprimés, Sultirène, Corticoïdes.

La biopsie d'un léprome montre l'absence de B.H.

La poussée est jugulée le 23 juin, cependant douleurs persistantes dans les jambes.

Le 21 juillet 1964.

Importante poussée réactionnelle avec température à 40°, de type inversé.

Ulcération des lépromes des mains et des membres inférieurs.

Névralgies des nerfs cubitiaux et sciatiques.

Mucus nasal très riche en B.H.

Traitement.

— CIBA 1906 ;

— Corticoïdes injectables.

La presque totalité des lépromes est cicatrisée à la fin du mois de septembre et les mouvements des doigts reviennent peu à peu.

La biopsie montre alors « lésions en voie de régression : disparition des globi, rares B.H. granuleux et dispersés ».

Le 10 novembre 1964.

Nouvelle poussée lépromateuse, avec température oscillante (38°5—40°), assez rapidement atténuée par le Soludécadron.

La biopsie montre un aspect inflammatoire, avec « poussières de Bacilles ».

On arrête le Sultirène mais on donne des Antibiotiques.

En février 1965.

Il n'y a pas eu de nouvelles éruptions depuis novembre 1964.

La cicatrisation est totale sauf deux plaies : coude et pied ; un frottis fait à ce niveau montre l'absence de B.H.

Les deux mains sont en griffe totale, particulièrement irréductible à droite.

En conclusion.

Action certaine du CIBA 1906 (auquel fut associé un traitement cortisonique) sur trois poussées lépromateuses graves et survenues de façon très rapprochée.

La cicatrisation est obtenue en un an, avec nettoyage au niveau de la peau comme du mucus nasal.

Cependant l'atteinte des nerfs cubitiaux est irréversible et le malade garde une atrophie importante des deux mains avec griffe irréductible.

OBSERVATION N° 17. — A. B..., 40 ans, Lèpre lépromateuse.

Malade d'une quarantaine d'années, venue à la Léproserie après 18 mois d'évolution.

On ne peut identifier aucun contact lépreux dans sa famille proche.

Le début de la maladie date de mars 1962 ; à l'occasion d'une intervention (hernie inguinale gauche), éruption prurigineuse sur la face, les bras et les membres inférieurs. Cette poussée, non traitée, dure trois mois, puis régresse légèrement d'elle-même.

La malade ne vient donc à Nden qu'en novembre 1963.

A l'entrée.

Examen dermatologique : Macules cuivrées, boursoufflées et urticariennes sur tout le corps.

Faciès un peu léonin ; nodules du du lobe des oreilles.

Infiltration de la face, des mains et des pieds.

» neurologique : Nerfs normaux, mais anesthésie de la jambe gauche et hypoesthésie des autres membres.

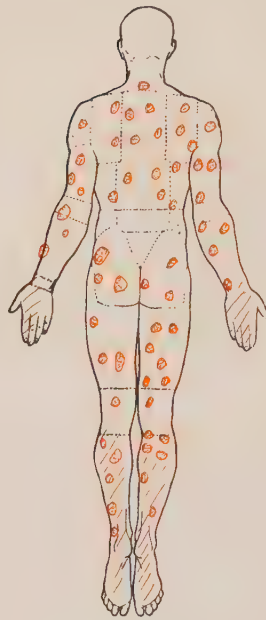
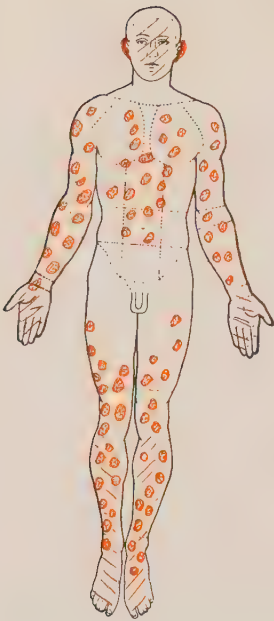
Alopecie de la queue des sourcils.

» bactériologique : B.H. (++) globi
M.N. (++) globi Mitsuda (—)
S.G. (+++) amas

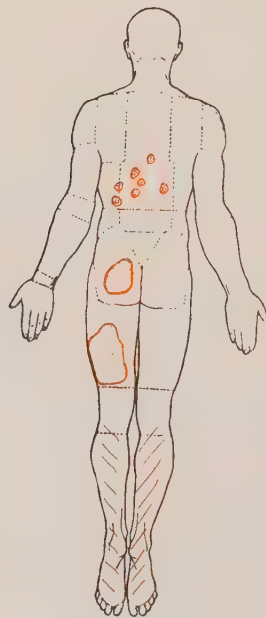
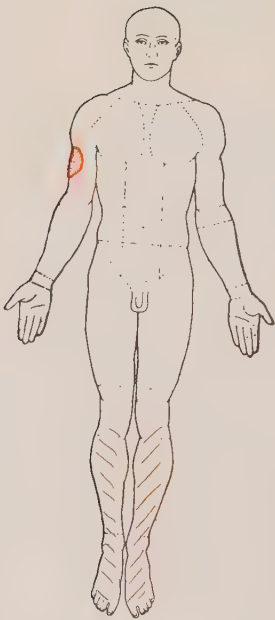
Le traitement par le CIBA 1096 injectable est institué le 3 février 1964 :

— 0,48 g par jour pendant trois semaines ;

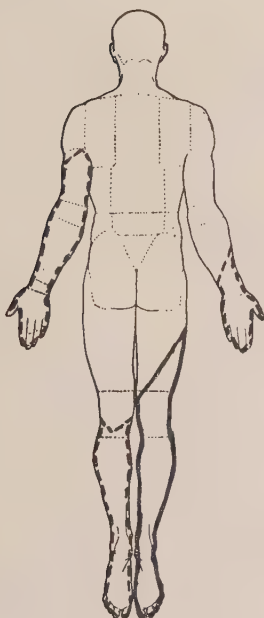
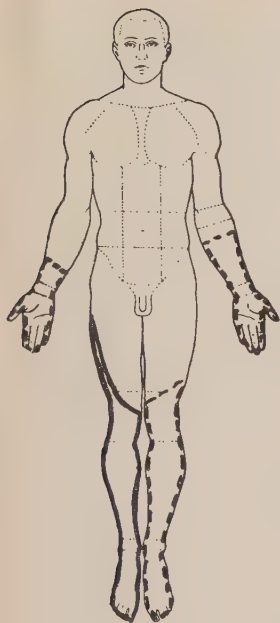
— 0,28 g par jour ensuite.



Obs. N° 17
Ex. dermatologique
Novembre 1963

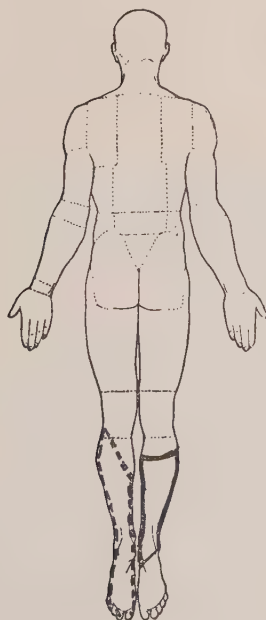
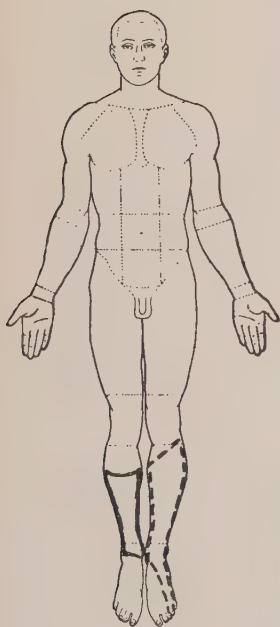


Obs. N° 17
Ex. dermatologique
Décembre 1964



Obs. N° 17

Ex. neurologique
Novembre 1963



Obs. N° 17

Ex. neurologique
Juin 1964

Evolution.

Les macules se désinfilrent peu à peu ; en mai, l'amélioration est très nette : persistance de taches cuivrées dans le dos et sur les jambes et de quelques nodules aux oreilles.

Parallèlement, la sensibilité redevient normale aux membre supérieurs.

La bactériologie reste très positive :

	Mars 1964	Mai 1964	Novembre 1964
B.H.	(+) globi	(+) isolés	(+ + +) amas
M.N.	(+) globi	(+) globi	(+) globi
S.G.	(+ +) amas	(+ + +) globi	(+) globi

Le CIBA 1906 injectable a été remplacé par la forme comprimés en juillet, en raison de l'induration douloureuse aux points d'injection.

Le 4 décembre 1964.

Malade en bon état général, a repris du travail (ménage dans les salles d'hospitalisation).

Examen dermatologique : Taches peu apparentes sur le dos et les jambes : planes, cuivrées foncées, cicatricielles.

Faciès désinfiltré, sauf le lobule des oreilles.

» neurologique : La palpation des nerfs est négative.
Hypoesthésie aux membres inférieurs.

En conclusion.

Au terme de ces onze mois de traitement par le CIBA 1906 :

Régression presque totale des macules ;

Amélioration neurologique notable ;

Grosse lépromateuse chez qui la bactériologie mettra longtemps à se négativer complètement.

OBSERVATION N° 18. — E. B..., 30 ans. Lèpre lépromateuse.

Malade de 30 ans, traité depuis mars 1960 par le CIBA 1906, à la dose de 3 comprimés par jour.

Le 12 décembre 1961, poussée évolutive : fièvre, nodules cutanés.

Réaction inflammatoire intense des nerfs cubitiaux avec menace d'abcédation à droite.

On ajoute au traitement le CIBA 1906 injectable : 0,46 g par jour pendant 13 jours ; après cette période de charge, on passe à 0,14 g par jour. Traitement cortisonique associé.

Janvier 1962.

Température instable.

Les douleurs persistent ainsi que la menace d'abcédation du cubital droit. Atrophie des inter-osseux et de l'éminence hypothénar.

Le CIBA 1906 est porté à 0,20 g par jour.

Mars 1962.

Amélioration sur le plan général et nerveux.

Névralgie cubitale persistante.

On augmente la dose de CIBA 1906 à 0,28 g par jour.

Avril 1962.

Disparition des douleurs névritiques.

Les lésions des cubitiaux régressent.

La main droite reprend sa motricité.

Mai 1962.

L'amélioration se poursuit.

On réduit les doses de corticoïdes.

Conclusion.

Réaction à forme nerveuse sévère d'une Lèpre lépromateuse.

Action très nette du CIBA 1906 injectable, administré pendant 5 mois.

OBSERVATION N° 19. — F. A..., 50 ans. Lèpre lépromateuse.

Malade ayant vécu jusqu'en 1959 avec son neveu lépreux ; chez lui, le premier symptôme de Lèpre a été une tache cuivrée apparue sur l'avant-bras gauche en octobre 1963.

En novembre 1963.

Le malade entre à la Léproserie de Nden.

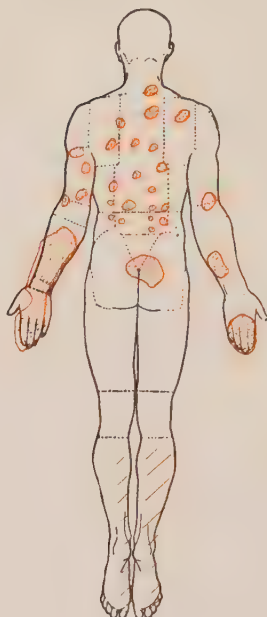
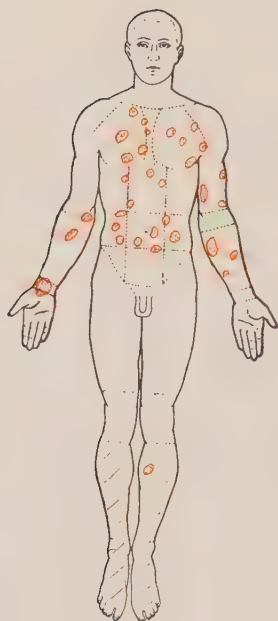
Examen dermatologique : Petites macules infiltrées et érythémateuses sur le thorax et les bras.

Taches cuivrées planes sur les avant-bras et les fesses.

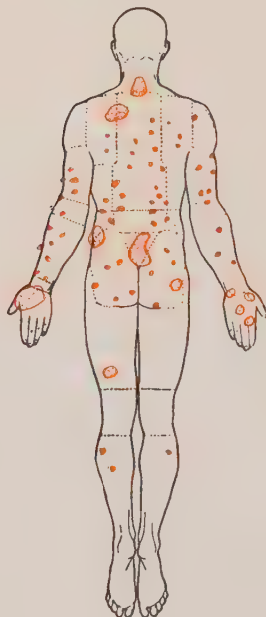
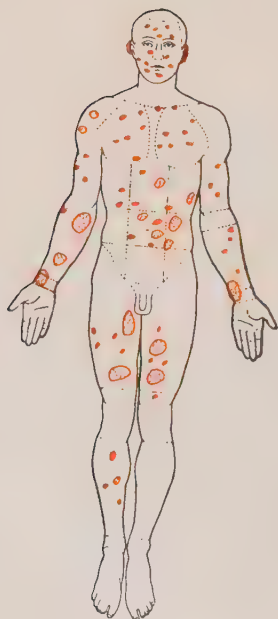
Infiltration des jambes.

» neurologique : Zones d'hypo-esthésie limitées.

Nerfs cubitiaux épaissis, durs, douloureux au toucher, surtout à gauche.



Obs. N° 19
Ex. dermatologique
Novembre 1963



Obs. N° 19
Ex. dermatologique
Mai 1964

Œdème et fourmillement du pied droit ;
plaie trophique infectée.

Légère alopecsie de la queue des sourcils.

» bactériologique : B.H. (+) isolés.
M.N. (+) isolés. Mitsuda (—).
S.G. (++) en amas.



Ex. neurologique

Obs. N° 19

Traitement :

Au début de janvier 1964, le malade est mis au CIBA 1906 injectable, 0,42 g par jour pendant 3 semaines, puis 0,28 g par jour.

Evolution.

Les macules se désinfilrent, mais apparition de quatre nouvelles, boursoufflées, sur le bras gauche.

Le nerf cubital gauche reste épaissi mais non douloureux ; la sensibilité des mains est normale.

La plaie du pied est cicatrisée.

Le 13 février 1964 : B.H. (+) isolés
M.N. (—)
S.G. (+) en amas.

En mai 1964.

Importante poussée évolutive.

Apparition de nombreux petits lépromes durs et disséminés sur la face, les bras et le thorax. Nodules des oreilles ; faciès léonin. Les nerfs cubitaux sont épaissis et on constate un début d'atrophie des muscles inter osseux et des épines thénars et hypothénars, surtout à la main gauche. Le S.P.E. gauche est épaissi.

La bactériologie est toujours très positive.

Cette poussée est accompagnée de température à 38°5 le soir, fatigue générale et douleurs articulaires.

Le malade est laissé au CIBA 1906 malgré une mauvaise résorption locale du produit ; on y adjoint 6 comprimés de Triamcinolone par jour.

En juillet, le cubital gauche est très épaissi et dur, la main gonflée et douloureuse ; on pose un plâtre pour 8 jours.

En raison d'un abcès, le CIBA 1906 injectable a dû être échangé pour la forme comprimés : 3 par jour.

Les lépromes se désinfilrent, surtout sur le thorax.

Les cubitaux diminuent de volume, mais restent encore très durs ; la sensibilité des mains est normale.

Les S.P.E. ne sont plus perçus ; les pieds, gonflés, sont le siège de troubles trophiques. En novembre, installation d'une anesthésie des deux pieds, qui régressera rapidement.

Le 4 décembre 1964.

La poussée évolutive est terminée.

Examen dermatologique : Désinfiltration de tous les lépromes, sauf quelques-uns sur les bras.

Certaines taches cuivrées sont encore sur le dos.

» neurologique : Seul le cubital gauche reste un peu épaissi, non douloureux.

L'anesthésie des pieds régresse.

» bactériologique : B.H. (+) isolés.

M.N. (—).

S.G. (—).

En conclusion.

Au terme de 13 mois de traitement :

— nette régression des lépromes ;

— amorce de récupération de la sensibilité des pieds ;

— bactériologie en voie de négativation.

OBSERVATION N° 20. — A. S... 15 ans, Lèpre lépromateuse.

Jeune malade de 15 ans, ayant vécu toute son enfance et adolescence dans la même case que son frère lépreux.

Au mois de mars 1961 sont apparus, pour la première fois mais de façon rapide.

— des nodules sur la face, les avant-bras et les mollets ;

— des taches planes et hyperpigmentées sur le dos et les fesses ;

— une plaie torpide du pied roit.

Irrégulièrement soignée à domicile par les Sulfones, la malade vient finalement à Nden en septembre 1963.

Il s'agit d'une Lèpre lépromateuse :

— nombreux nodules et macules ;

— bactériologie très positive.

Le traitement par la Disulone est continué jusqu'en janvier 1964, date à laquelle on commence le CIBA 1906 injectable : 0,28 g par jour.

En janvier 1964.

Malade anémiée ; en mauvais état général.

Parasitose : ankylostomes, paludisme.

Examen dermatologique : Nodules sur la face, le thorax et les membres, début d'affaissement pour certains.

Lobe des oreilles dur et infiltré.

Macules planes, hypochromiques, cohescentes sur le dos ; quelques-unes sur les jambes.

» neurologique : Nerf cubital gauche épaissi, non douloureux.

Les tests musculaires et la sensibilité du bras gauche sont normaux.

Infiltration de la face et des membres inférieurs.

» bactériologique : B.H. (+) amas.

M.N. (+) isolés.

S.G. (+) globi.

Evolution.

Affaissement et disparition des nodules, en commençant par ceux des membres.

Repigmentation des taches du dos.

L'infiltration des jambes régresse, ainsi que l'hypo-esthésie des pieds.

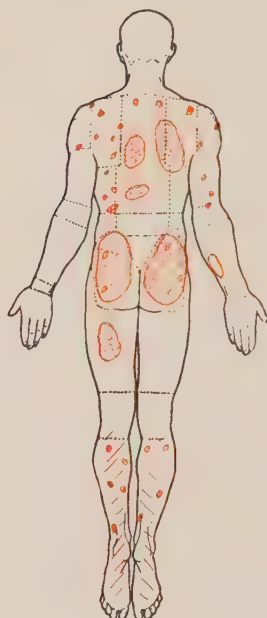
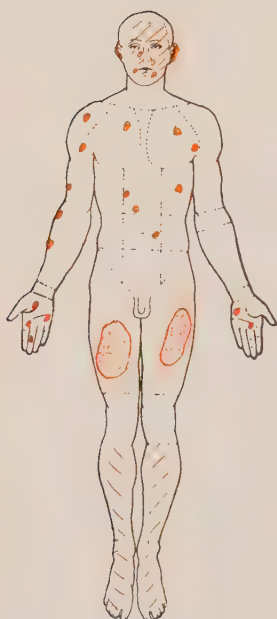
En juillet, une plaie trophique de la face externe du talon droit nécessite 3 semaines d'hospitalisation pour se cicatriser.

La malade est mise au CIBA 1906 *per os* : 3 comprimés par jour.

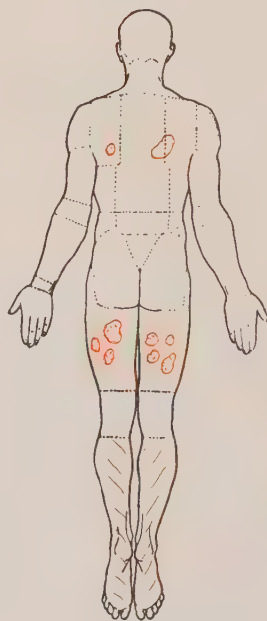
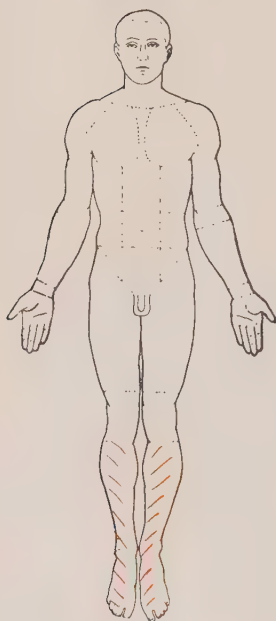
Le 3 décembre 1964.

Etat général moyen.

Malade très sensible à toutes les affections intercurrentes.



Obs. N° 20
Ex. dermatologique
Novembre 1963



Obs. N° 20
Ex. dermatologique
Décembre 1964

- Examen dermatologique : Tous les nodules sont affaissés.
Seules persistent quelques taches sur le dos et les cuisses.
- » neurologique : Nerfs non perçus. Pas d'anesthésie.
Troubles trophiques persistants aux membres inférieurs.
- » bactériologique : B.H. (+ + +) amas.
M.N. (+) amas et isolés.
S.G. (+ +) amas.

En conclusion.

Lèpre lépromateuse à forme surtout cutanée, traitée un an par le CIBA 1906.

Amélioration très nette de l'éruption.

Aucune action sur la bactériologie.

OBSERVATION N° 21. — T. M..., 32 ans. Lèpre lépromateuse.

Malade ancien pianique, dont un oncle est décédé lépreux.

C'est en 1955 que le malade consulte pour la première fois, à l'occasion d'un « urticaire » généralisé. Le diagnostic de Lèpre est fait et le traitement par la Disulone institué.

Mais au bout d'un an, se fiant à la régression des lépromes, le malade arrête tout traitement.

Entrée à Nden le 28 juin 1963.

Etat de poussée évolutive.

Examen dermatologique : Nodules sur la face et les oreilles.
Macules hyperpigmentées et boursouflées sur les bras et les membres inférieurs.

» neurologique : Nerfs cubitaux épaissis et douloureux, surtout à droite ; sensibilité normale des bras.

Hypo-esthésie de la jambe gauche.

Cœdème des mains, jambes et pieds.

Alopecie de la queue des sourcils.

» bactériologique : B.H. (+) isolés.

M.N. (+).

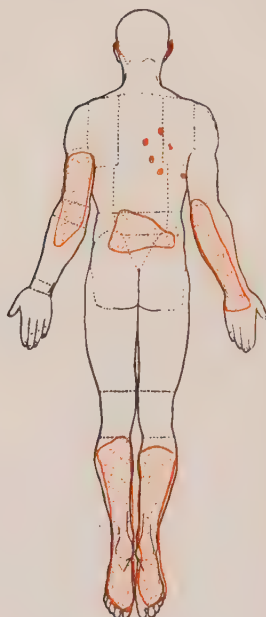
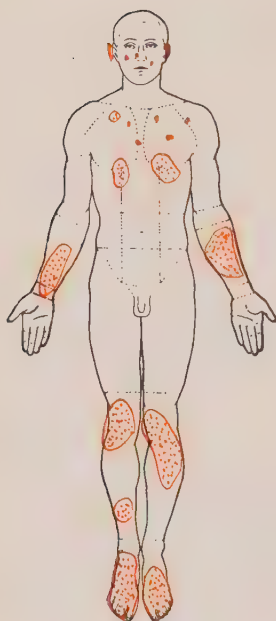
S.G. (+ +) amas.

Traitement :

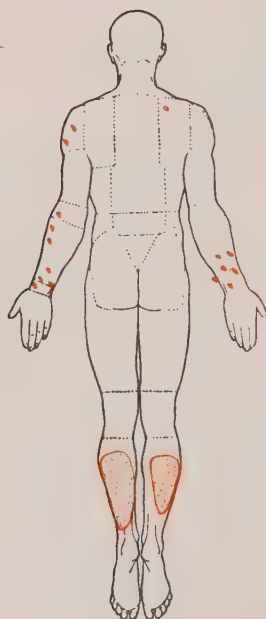
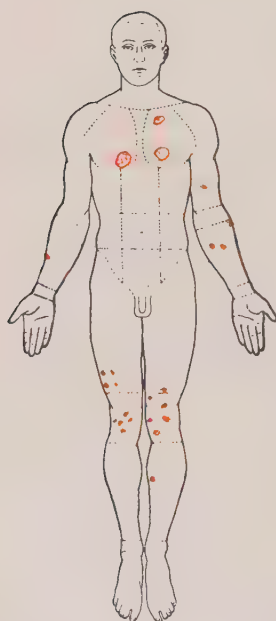
— CIBA 1906, 3 comprimés par jour ;

— Corticoïdes ;

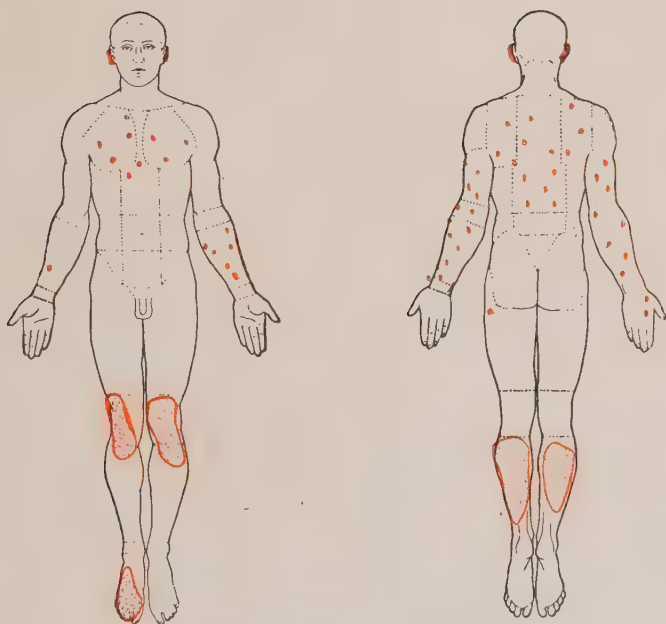
— Plâtre antalgique du bras droit.



Obs. N° 21
Ex. dermatologique
Juin 1963



Obs. N° 21
Ex. dermatologique
Mars 1964



Obs. N° 21

Ex. dermatologique
Mai 1964

Evolution.

Les nodules de la face et des oreilles s'affaissent ; ils ont presque entièrement disparu en mars 1964.

En même temps la bactériologie s'améliore :

B.H. (—)
M.N. (+) isolés.
S.G. (+) amas.

A la fin du mois de mai 1964.

Nouvelle poussée : apparition de petits lépromes durs au niveau des bras et des genoux. Des B.H. sont trouvés dans le sang de scarification d'un nouveau léprome.

La poussée atteint son maximum en mai,¹ avec de très nombreux petits lépromes sur tout le corps.

Le malade a été mis au CIBA 1906 injectable dès le début de la poussée.

A partir de juillet 1964, amélioration sensible ; les lépromes sont presque entièrement désinfiltrés au niveau des bras et des genoux au mois d'août.

Le malade demande alors une permission de 8 jours... et n'est jamais revenu !

Conclusion.

Bonne action du CIBA 1906 sur deux poussées lépromateuses successives.

Les formes injectables et ingérables se sont montrées également efficaces.

OBSERVATION N° 22. — J. N..., 40 ans. Lèpre lépromateuse.

Malade ayant évolué de nombreuses années sans traitement.

Nombreux contacts lépreux dans sa famille : mère, oncle et tante, cousin.

Antécédents personnels pianiques.

A l'âge de 12 ans, l'enfant a vu apparaître des taches prurigineuses sur tout le corps : traitement à l'indigène.

Le dépistage est fait quelques années plus tard... mais la malade disparaît.

Entrée à Nden en février 1962.

Examen dermatologique : Nombreux nodules disséminés sur tout le corps.

Quelques taches cuivrées peu apparentes.

Infiltration de la face et des membres inférieurs.

» neurologique : Hypo ou anesthésie des mains et des pieds.

Nerfs S.P.E. épaissis, un peu douloureux.

Jambe droite :

— mutilation de 3 doigts ;

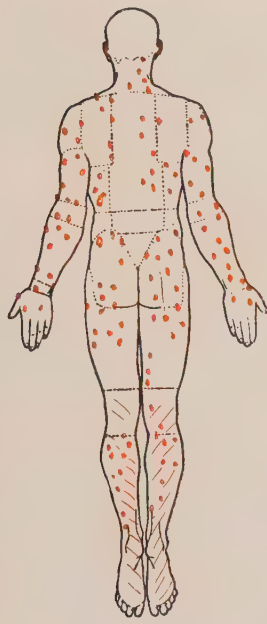
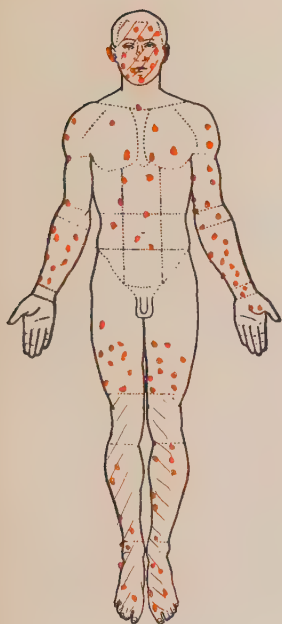
— tests musculaires diminués à la loge antérieure.

» bactériologique : B.H. (++).

M.N. (++) Mitsuda (—).

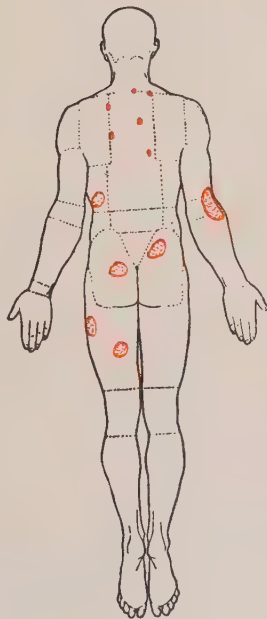
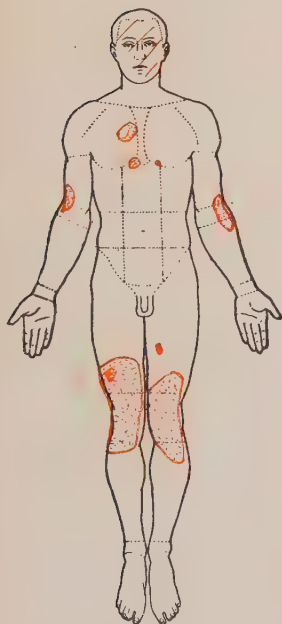
S.G. (—).

Par ailleurs, paludisme et ankylostomes.



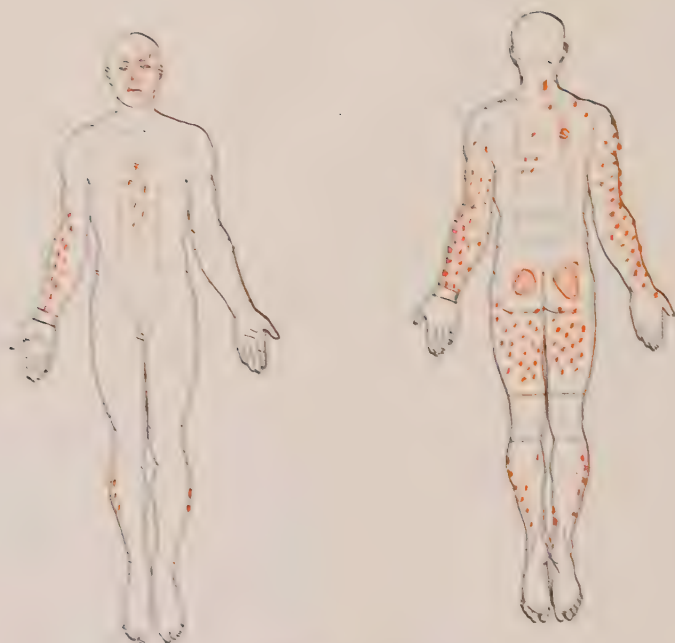
Obs. N° 22

Ex. dermatologique
Février 1962



Obs. N° 22

Ex. dermatologique
Mars 1964



Obs. N° 22

Ex. dermatologique
Juin 1964

Traitement.

— CIBA 1906. 3 comprimés par jour.

Evolution.

Une amélioration se dessine : affaissement des nodules.

La bactériologie se négative.

Juillet 1962 : B.H. (+)

M.N. (+)

S.G. (—)

Février 1963 : B.H. (—)

M.N. (—)

S.G. (—)

En septembre 1963, reprise évolutive avec ulcération de nombreux lépromes.

Les nerfs cubitaux sont augmentés de volume et douloureux : une griffe cubitale réductible se constitue aux deux mains.

Les S.P.E. sont épaissis : steppage par paralysie totale des muscles des loges antérieure et antéro-externe des deux jambes.

La bactériologie est de nouveau positive.

On ajoute au traitement : I.N.H. en I.V., antibiotiques, corticoïdes.

En mars 1964, la poussée est terminée : il ne reste que des macules planes et cuivrées ainsi qu'une anesthésie des deux membres.

D'avril à juillet vont se succéder des poussées évolutives ininterrompues avec fièvre, nombreux lépromes ulcérés, adénopathie inguinale importante.

Le CIBA 1906 sera administré sous forme injectable au mois de juin.

L'état neurologique s'améliore : en juillet, il n'y a plus de steppage, malgré une légère paralysie des releveurs.

En août, il persiste de nombreux lépromes encore ulcérés ; anesthésie des avant-bras et des jambes. Nerfs cubitaux normaux, S.P.E. un peu épaissis.

Le CIBA 1906 est alors remplacé par le Sultirène.

Conclusion.

Lèpre lépromateuse, traitée 30 mois par le CIBA 1906.

Action certaine sur les deux premières poussées évolutives. A partir d'avril 1964, le traitement, remontant à 27 mois, semble perdre de son efficacité.

— Les lésions nerveuses ont bien régressé, sans séquelles.

— Pas d'amélioration cutanée.

Le Sultirène permet la cicatrisation des lépromes en 3 mois.

CHAPITRE IV

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous aurons principalement pour but, de comparer et de discuter les résultats obtenus et ceci, selon un triple point de vue :

- Mode d'absorption et d'élimination du CIBA 1906 ;
- Sa tolérance ;
- Son efficacité thérapeutique.

A. — MODE D'ABSORPTION ET D'ÉLIMINATION DU CIBA 1906

Seules les voies buccale et intramusculaire sont pratiquement utilisables en thérapeutique dans l'état actuel des produits dont nous disposons.

La voie intraveineuse, toujours difficile dans une maladie chronique, montre d'ailleurs une élimination rapide et importante de la substance active, dans les selles, aussi bien que dans les urines (82 % au total chez le lapin, 70 % chez le chien à la vingt-quatrième heure).

En ce qui concerne la voie buccale et particulièrement chez l'homme, nous avons constaté que, parallèlement à l'ancienneté du traitement par le CIBA 1906, son élimination urinaire est retardée dans son apparition, abrégée dans sa durée, et quantitativement diminuée. Le phénomène ne se produit pas au profit de l'élimination fécale, puisque celle-ci régresse aussi peu à peu.

Après six à huit mois de traitement, il est retrouvé dans les urines un maximum de 25 % de la dose ingérée chaque

jour ; chez la majorité des malades traités depuis deux ans ou plus, nous n'avons pu mettre en évidence aucune élimination de D.P.T. ni dans les urines, ni dans les selles.

L'on se trouve donc en face d'un métabolisme qui se modifie peu à peu. D'autre part, plusieurs auteurs ont remarqué que le CIBA 1906 voit son efficacité diminuer après deux ans de traitement.

On peut donc penser que ce produit, par suite d'une adaptation de l'organisme, est alors si rapidement et complètement dégradé et métabolisé (et ceci peut-être dans le tractus gastro-intestinal lui-même) que non seulement on n'en retrouve aucune trace, mais qu'il perd aussi une partie de son efficacité thérapeutique.

Après administration du CIBA 1906, par voie intramusculaire, nous avons constaté son élimination au niveau des urines et des matières fécales. Celle-ci a pour caractère d'être faible (10 % de la voie buccale) et étalée dans le temps, puisque encore appréciable cent jours après la piqure.

On peut donc conclure à l'élimination progressive de ce produit, liée à sa lente résorption à partir du lieu d'injection. Mais peut-on, de ce fait, conclure qu'il soit possible de diminuer les doses ou d'espacer le rythme des injections ?

Deux éléments sont à considérer :

1^o Les courbes N^{os} 13 et 14 montrent que l'élimination est maxima au premier ou deuxième jour, notable jusqu'au huitième. Après ce laps de temps, elle est minime, inférieure à 1 % de la quantité injectée.

2^o Cliniquement, pour obtenir un effet thérapeutique satisfaisant, les malades recevaient tous une ou deux injections par semaine ; l'écart de sept jours ne semble pas pouvoir être augmenté.

Tout est donc en faveur de l'hypothèse d'un dépôt au point d'injection, fait bénéfique pour une solution retard. Mais il semble d'autre part, que ce dépôt, sauf les premiers jours, est repris à trop faible dose par la circulation générale, pour conserver une activité suffisante ; et que d'autre part, la

lenteur de cette résorption est préjudiciable au malade, par la constitution d'huilomes ou d'abcès qu'elle occasionne.

Cette dernière remarque nous amène à parler du second point de vue de nos résultats :

B. — LA TOLÉRANCE DU CIBA 1906

La tolérance générale fut très bonne dans la majorité des cas. En particulier, nous n'avons pas observé de poussée réactionnelle qui semble être provoquée par le CIBA 1906. Dans un seul cas, nous avons dû arrêter ce médicament devenu inefficace au cours de poussées évolutives subintrantes. (Obs. N° 22.)

La tolérance des comprimés est excellente et, ceci même après des traitements de deux et trois ans, chez les enfants comme chez les personnes âgées. Tout au plus, certains malades se sont plaints d'un état nauséux, mais dont l'importance n'a jamais imposé l'arrêt du médicament.

Seul l'un d'eux a accusé des douleurs gastriques franches à type de brûlure ; mais il s'agissait d'un ancien gastrectomisé pour ulcère d'estomac ; la forme injectable a été par contre parfaitement supportée dans ce cas.

Le CIBA 1906 administré par voie intramusculaire nous a en revanche posé de délicats problèmes de tolérance locale. Au début du traitement, les malades ne se sont plaints d'aucune douleur résiduelle après les piqûres ; et ceci même en période de charge où les doses administrées étaient pourtant de l'ordre de 5 ml tous les deux jours.

Le dépôt de substance active et surtout l'huile réalisant la suspension ayant augmenté peu à peu aux lieux d'injection, ce n'est qu'après cinq à huit mois en moyenne, que sont apparus les premiers troubles.

Nous avons alors constaté l'apparition d'indurations douloureuses pouvant aller jusqu'à la constitution d'huilomes rétentionnels qu'il fallut inciser, mais aussi des abcès septiques (davantage à craindre dans les pays chauds ou d'hygiène

déficiente). Nous avons ainsi relevé trois indurations douloureuses, trois huilomes et un abcès vrai.

L'incision de ces abcès a donné issue à un liquide huileux, dont la teneur en CIBA 1906 était très élevée et ceci, un mois après la dernière injection. Par contre, chez ces malades possédant donc une quantité importante de substance active en dépôt, il ne put être mis en évidence aucune élimination de D.P.T., dosable dans les urines par la méthode colorimétrique.

Il s'agit donc très vraisemblablement d'une résorption insuffisante du CIBA 1906, par l'organisme ; il est probable et souhaitable que l'huile de suspension soit davantage en cause que la substance active elle-même.

C. — EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU CIBA 1906

Nous avons vu, conjointement aux observations cliniques, les doses optima d'administration. Lorsque l'on utilise le CIBA 1906 injectable, celles-ci peuvent être notablement réduites par rapport à la voie buccale. (0,30 - 0,50 g par jour dans le premier cas ; 1,50 g dans le second).

Nous avons aussi fait l'essai d'injection de suspension sous un léprome ; mais, comparée aux lépromes témoins soumis seulement au traitement général, son évolution s'est révélée sensiblement identique.

Nous fiant aux travaux de nombreux auteurs, nos malades n'ont jamais été laissés plus de trois ans en traitement par le CIBA 1906 seul. Dans ces limites de durée, il semble possible d'établir les résultats suivants :

1° *Au point de vue bactériologique :*

Chez huit de nos malades ayant un mucus nasal fortement positif en début de traitement, nous avons obtenu cinq négativations dans un délai de six à douze mois ; trois d'entre eux sont restés positifs après un an.

Une réaction de Mitsuda est devenue positive après dix mois de CIBA 1906 seul (Observation N° 4).

Des études ont été faites à la Léproserie d'Ankafu (Ghana), sur la chute de l'indice bactériologique de trois groupes de dix malades chacun traités respectivement.

Groupe I : CIBA 1906 injectable, 5 ml toutes les deux semaines ;

Groupe II : D.D.S. 100 mg par jour.

Groupe III : Sultirène 500 mg par jour.

Les malades choisis présentaient les caractéristiques communes suivantes :

- Indice bactériologique supérieur à deux, en début de traitement ;
- Mitsuda (—) ;
- Pas de sérieuses complications en cours d'études.

L'indice bactériologique est calculé selon la méthode de RIDLEY et COCHRANE ; c'est une échelle de progression géométrique dans laquelle un nombre représente dix fois plus que celui qui le précède ; d'où il suit que :

I. B. + 1	1 ou davantage de B.H. pour 100 champs (Ob. à immersion).
+ 2	1 ou davantage de B.H. pour 10 champs.
+ 3	1 ou davantage de B.H. pour 1 champ.
+ 4	10 ou davantage de B.H. pour 1 champ.
+ 5	100 ou davantage de B.H. pour 1 champ.
+ 6	1 000 ou davantage de B.H. pour 1 champ.

Les prélèvements au niveau de différentes lésions donnant des résultats divers (surtout dans les formes lépromateuses ayant répondu au traitement), il était donc fait un frottis sur huit lésions différentes de la peau et l'approximation de l'I.B. calculée sur quatre d'entre elles.

Le tableau suivant montre les variations de l'Indice bactériologique des malades des trois groupes au cours de la première année de traitement :

GR	Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I	3,4 100	2,6 75	2,8 82	2,6 75	2 58	2 58	1,8 53	1,8 53	1,7 50	1,7 50	1,6 47	1,9 55	1,7 50
II	3,7 100	2,9 78	2,7 73	2,6 70	2,5 67	2,4 64	2,4 64	2 54	2,3 62	2,4 64	2,5 67	1,9 51	1,7 46
III	3,6 100	2,9 80	2,6 72	2,3 64	2,3 64	2,1 58	1,8 50	1,7 47	1,9 52	1,6 44	1,6 44	1,8 50	1,6 44

Afin de dresser la courbe de la diminution progressive et comparée de l'I.B., dans les trois groupes, chaque I.B. initial était estimé 100 % puis calculé chaque mois en rapport avec l'I.B. initial :

Par exemple, pour le groupe I :

I.B. initial 3,4, estimé 100 %,

I.B. troisième mois, 2,6, estimé $\frac{100 \times 2,6}{3,4} = 75 \%$.

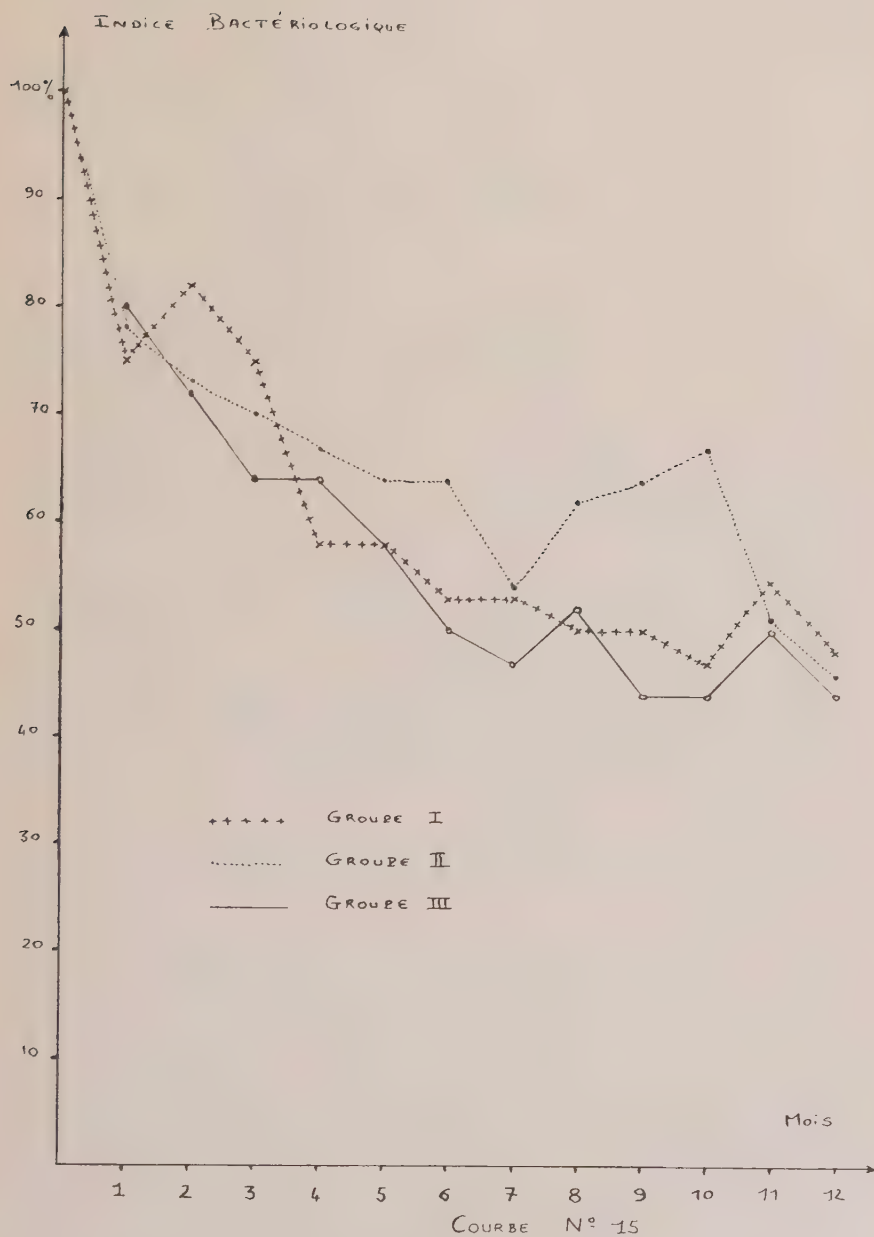
(Voir courbe N° 15.)

Les trois drogues ont, en conclusion, un comportement et un effet semblable sur la diminution de l'indice bactériologique, (d'après V. MARINI).

2° L'activité du CIBA 1906 est indiscutable sur les lésions cutanées, comme le montre nombre de nos observations. qu'il s'agisse de formes tuberculoïdes (Obs. N°s 1, 11 et 12), ou lépromateuses (Obs. N°s 6, 16, 17 et 19).

On assiste à la cicatrisation, l'affaissement et la fragmentation des lépromes, tandis qu'à leur niveau les B.H. deviennent granuleux, puis diminuent en nombre jusqu'à disparaître dans les cas les plus favorables (Obs. N° 16).

3° Les poussées névritiques ont également bien réagi au traitement associé CIBA 1906 et Corticoïdes.



- Régression totale de la paralysie des muscles de la jambe et disparition du steppage : observations N^{os} 6 et 22 ;
- Récupération complète de la sensibilité des pieds après une période d'anesthésie : observations N^{os} 3 et 5 ;
- Névrite cubitale extrêmement importante avec menace d'abcédation ; guérison sans séquelles, la motricité des mains est conservée : observation N^o 18.

Nous n'avons eu qu'une forme lépromateuse grave (Obs. N^o 16) où, malgré la bonne cicatrisation des lépromes, le malade garde une atrophie très importante des deux mains, avec griffes irréductibles.

Pour notre compte, nous n'avons observé qu'un cas de résistance, chez une malade en poussée lépromateuse et traitée depuis vingt-sept mois par le CIBA 1906 (Obs. N^o 22). Un autre médicament s'est montré alors parfaitement efficace.

De même, puisque ce fut le cas pour nombre de nos malades, il semble que le CIBA 1906 ne se heurte à aucune résistance, du fait qu'il soit utilisé en association ou en remplacement d'un autre traitement antilépreux. Par contre, nous avons observé une rechute chez une malade en traitement ininterrompu par le CIBA 1906 depuis plus de trois ans (Obs. N^o 11, de la thèse de LE MEILLOUR).

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude sur le CIBA 1906 et à la lumière des résultats obtenus, les conclusions que nous voudrions en tirer sont essentiellement pratiques et orientées dans un but de traitement.

1^o L'efficacité de ce produit est certaine contre la maladie de Hansen, qu'il s'agisse de formes à prédominance cutanée ou nerveuse. L'action bactériologique est tout aussi valable.

2^o Les injections de suspension sont bien tolérées pendant six mois en moyenne. Efficace de façon plus rapide que les comprimés, il est donc indiqué d'employer cette forme pour un traitement d'attaque ; mais elle ne peut assurer le traitement d'entretien et il est alors indispensable de prolonger les cures par voie buccale.

3^o Les comprimés doivent être administrés tous les jours ; les injections peuvent être plus espacées mais non au-delà de sept jours toutefois.

4^o La durée d'une cure de CIBA 1906 semble de trente mois à trois ans. Au-delà de ce temps, une accoutumance de l'organisme hansénien peut se développer, aboutissant à des reprises évolutives.

Un autre antilèpreux doit alors être utilisé et ne nuira en rien à l'efficacité retrouvée d'une cure ultérieure de CIBA 1906.

Ainsi, le CIBA 1906 a sa place de choix dans la thérapeutique de la Lèpre. Le rôle qu'il est appelé à jouer n'est pas celui d'un traitement d'entretien de malades stabilisés. Mais c'est

dans les formes graves, évolutives ou intolérantes à d'autres antilépreux, qu'il peut jouer un rôle efficace dont les résultats rapides font sa plus grande valeur au service du traitement de la maladie de Hansen.

Vu, LE DOYEN :
J.-F. CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
P^r COUDERT.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 15 mai 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

ABRÉVIATIONS

D. O. : Densité optique.

γ : Gamma ou millième de milligramme.

D.P.T. : Diphényl-thiourée ou CIBA 1906.

B.H. : Bacilles de Hansen.

B.H. trouvés dans le sang de scarification d'une lésion cutanée.

M.N. : B.H. trouvés dans le mucus nasal.

S.G. : B.H. trouvés dans le suc ganglionnaire.

V.S. : Vitesse de sédimentation.

BIBLIOGRAPHIE

1. BABLET J. — Acquisitions récentes dans le domaine de la Lèpre. (*Biologie Médicale*, pp. 49-100, mars 1958.)
2. BOUCHERIE A. — Aperçu sur quelques corps chimiques actifs contre la Lèpre. (*Biologie Médicale*, pp. 565-591, mai 1954.)
3. BUU-HOI N. P., XUONG N. D. — Sur les composés tuberculostatiques de la Thiourée et leur mécanisme d'action. (*Compte rendu de l'Académie des Sciences*, 237, 498, 1953.)
4. BUU-HOI N. P. — Les médications chimiques antilépreuses autres que les Sulfones. (*Maroc Médical*, 390, 1064-1096, 1957.)
5. CHAUSSINAND R. — *Prophylaxie et thérapeutique de la Lèpre*. (Paris, 1958.)
6. CHAUSSINAND R. — *La Lèpre*. (Paris, 1955.)
7. DAVEY T. F. — The treatment of Leprosy with diphenyl-thiourea compound SU 1906. A report on expanded trials in Nigeria. (*Leprosy review*, January 1958.)
8. DAVEY T. F., CURRIE G. — Clinical trial of diphenylthiourea compound SU 1906 in the treatment of Leprosy. Progress during the first year. (*Leprosy Review*, Juli 1956.)
9. DAVEY T. F. — Progress with new antileprosy drugs I ; SU 1906 or D.P.T. (*Leprosy Review*, January 1958.)
10. DUBOIS A., LIMBOS P. — Trials with CIBA 1906 in the treatment of Leprosy in Europeans. (*Acta Leidensia* 32, 80, 1963.)
11. DUNNET C. W. — A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. (*J. Am. Stat. Assoc.* 50, 1096-1121, 1955.)
12. ELLARD G. A. — Absorption, métabolisme et excrétion de la (p-diméthylaminophényl)-3-(p-butoxyphényl)-2 thtiourée chez l'homme. *Centre de recherches de la Léproserie de l'Afrique orientale, Busia, Ouganda.*)
13. FLOSH H. — La thérapeutique antilépreuse actuelle. (*Memoria des VI Congresso international de Leprologia*, 206, 211, Madrid, 1954.)
14. GARROD J. M. B. — Two years experience with diphenylthiourea D.P.T.) in the treatment on leprosy. (*Leprosy Review*, Oct. 1959.)

15. GATÉ J., ROUSSET J. — Orientation actuelle de la chimiothérapie antilépreuse. (*Maroc Médical*, 390, 1033, 1037, 1957.)
16. GATÉ J., ROUSSET J., COUDERT J. — Essai de traitement de la Lèpre par la diphényl-thiourée. (*Lyon Médical*, N. 46, 274, u. 277, 1958.)
17. KRADOLFER F., SCHMID K. — The chemotherapeutic activity of injected D.P.T. (Ciba 1906). (*Reprinted from Leprosy Review*, January, 1962.)
18. LANGUILLON J., BEYTOUT D., CLARY J. — Le traitement de la maladie de Hansen par la Diphényl-thiourée. (*Bull. Soc. Path. Ex.*, 52, 2, 160, 166, mars-avril 1959.)
19. Le MEILLOUR J. — *A propos de 17 cas de maladie de Hansen traités par la Diphényl-thiourée.* (Thèse, Lyon 1960.)
20. MIGUEZ A. — Nossas observações sobre a difenil-tioréa no tratamento da Lepra. (*Hospital*, 54, 5, 657, 663, Nov. 1958.)
21. MAYER R. L. — Antituberculous and antileprosy activity of SU 1906. (*Leprosy Review*, 30, 1, 23, jan. 1959.)
22. MONTESTRUC E. — Essais nouveaux de thérapeutique antilépreuse. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 49, 1, 10, 14, 1956.)
23. OWEN L. D. — *The design and analysis of industrial experiments.* (Oliver and Boyd, 1957.)
24. ROSS INNES J., SMITH M., HARDEN-SMITH W. — An interim report on SU 1906 in Leprosy. (*East Afr. Med.*, 34, 7, 315, 402, Jul. 1957.)
25. SCHMID K. — *Ausscheidung beim Menschen nach I.M. Applikation von öliger Suspension.* S 35. Ciba, 1906 (1-10-1962).
26. SCHMID K. — *Etude de l'excrétion de substances marquées radio-actives chez l'homme après administration intramusculaire d'une suspension huileuse de Ciba,* 1906, S 35 (14-12-1962).
27. SCHMID K., TRIPOD J. — Experimental investigation of the absorption limited, Basle (Switzerland) (*Reprinted from Leprosy Review*, April 1959).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER. — <i>Présentation des milieux d'études</i>	17
CHAPITRE II. — <i>Absorption et élimination du Ciba 1906. Données du Laboratoire</i>	23
A. Technique de dosage	24
B. Elimination du CIBA 1906 pris par voie buccale	35
C. Elimination du CIBA 1906 administré par voie I.V. ..	45
D. Elimination du CIBA 1906 administré par voie I.M. ou S.C.	54
CHAPITRE III. — <i>Observations cliniques</i>	63
A. CIBA 1906 administré sous sa forme ingérable	64
B. CIBA 1906 administré sous sa forme injectable	82
C. CIBA 1906 administré sous ses deux formes	88
CHAPITRE IV. — <i>Discussion des résultats</i>	121
A. Absorption et élimination	121
B. Tolérance	123
C. Effets thérapeutiques	124
CONCLUSION	129
<i>Abréviations</i>	131
<i>Bibliographie</i>	132
<i>Table des matières</i>	134

IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure - LYON-3

12 147

